284

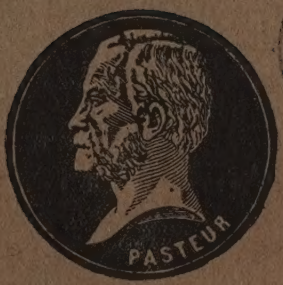
INSTITUT BACTERIOLOGIQUE PASTEUR
à LÉNINGRAD.

RHS
B OBMEH 12
THE ROCKEFELLER INSTITUTE LIBRARY SEP 7 1930 MEDICAL RESEARCH

JOURNAL DE MICROBIOLOGIE

COMITÉ DE RÉDACTION:
A. Besredka, O. Hartoch, D. Zabolotny, P. Lebedinsky,
J. Libermann, P. Maslakowetz et G. Nadson.

BOSTON 1965 MEDICAL LIBRARY



TOME X 1930 № 2—3

LENINGRAD

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАВАЕМЫЙ

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ ИНСТИТУТОМ имени ПАСТЕРА Ленинградского Облздравотдела

ВЫХОДИТ ПЕРИОДИЧЕСКИ РАЗ В ДВА МЕСЯЦА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

А. М. Безредка, О. О. Гартоха, Акад. **Д. К. Заболотного, Я. Ю. Либермана, П. П. Маслаковца** и Акад. **Г. А. Надсона**

ПРОГРАММА ИЗДАНИЯ:

I. Оригинальные статьи по:

а) общей и медицинской микробиологии,
б) эпидемиологии и в) иммунитету.

II. Критические очерки и рефераты.

III. Русская и иностранная библиография.

IV. Научная хроника.

Авторы, желающие поместить в журнале оригинальную статью или критический обзор, благоволят предварительно снестись с Редакцией, сообщив ей характер статьи, а также характер и количество рисунков, если таковые нужны. Статьи, присланные в Редакцию, должны быть напечатаны на машинке, рукописи, написанные от руки, не принимаются.

Размер статьи не должен превышать 20.000 печ. знаков. Рисунки, таблицы и пр. иллюстрации могут составлять не более $^1/_{10}$ всей статьи; большее количество печатается за счет автора.

Статьи снабжаются авторефератом (резюме) на немецком, французском или английском языке. Редакция обращает внимание авторов на то, что резюме статьи не должно ограничиваться лишь перечнем выводов, а представлять собой действительно сжатое изложение всей работы, размером 2.500—3.000 печ. знаков. В случае невозможности для автора перевести резюме на иностранный язык, в Редакцию может быть направлен русский текст для перевода его за счет автора.

Критические очерки, статьи по методике исследований и пр. могут быть сокращаемы по усмотрению Редакции. Авторы, напечатавшие статью в журнале, обязуются не печатать ее в течение года (со дня выхода в свет) ни в каком другом русском издании. Статьи не оплачиваются, но авторы их получают бесплатно 25 отдельных оттисков.

Авторов Редакция просит присылать свои научные труды для реферирования и отзыва в журнале.

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА

на 1930 г.: в СССР 12 руб.; **за границу 15** руб. **с пересылкой.**

Допускается рассрочка: при подписке 6 р., к 1 мая—3 р. и сент.—3 р.

Требования и деньги надлежит адресовать ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО В РЕДАКЦИЮ.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: Ленинград, Бактериологический Институт им. Пастера, ул. Мира, 12-а.

Редакция открыта для переговоров: по вторникам и четвергам от 11—1 часу дня.

Ответственный Редактор *Я. Ю. Либерман.*
Секретарь *С. С. Казарновская.*

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
имени ПАСТЕРА
ЛЕНИНГРАДСКОГО ОБЛЗДРАВОТДЕЛА

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

А. М. Безредка, О. О. Гартоха, Акад. Д. К. Заболотного, П. В. Лебединского, Я. Ю. Либермана, П. П. Маслаковца и Акад. Г. А. Надсона

ТОМ X 1930 ВЫП. 2—3

ЛЕНИНГРАД

Ленинградский Облгорлит № 60506. Тираж 870—18½ л. Заказ № 1171.
Государственная типография имени Евгении Соколовой, Ленинград, проспект Красных Командиров, 29.

ОГЛАВЛЕНИЕ

X тома.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.

Стр.

Д. Киссина и Л. Бронштейн. — К вопросу об образовании анатоксина . . 1

Н. А. Вержиковский и Е. Ф. Гогин. — К вопросу о приготовлении токсина для редакции **Schick'a** на боратно-буферном растворе 5

Л. Л. Кандыба и И. Я. Садовский. — Стрептококковый токсин и антивирус 11

Н. Н. Левитов. — Преципитирующие свойства и физические особенности различных фракций эйглобулинов преципитирующей сибиреязвенной сыворотки 28

Н. Н. Андреев. — Организм, как гетерогенная система 37

В. Г. Дроботько и С. Н. Городинская. — Опыт дифференциации микробов *Coli-typhus*-группы по признакам их отношения к солям органических кислот 39

И. Левин. — О пигментообразующих тифоподобных палочках 40

Ф. А. Турандин. — *Bac. abortus equi* и типовое различие паратифозной группы по учению Кильской школы 55

П. П. Дьяконов. — К методике приготовления элективной среды для холерного вибриона 60

М. А. Рапопорт. — Два случая стрептотрихоза человека 63

Ф. С. Гриф и М. М. Иткин. — Мышиная парша у человека 68

С. Миронов. — Выращивание анаэробов в изолированных пробирках и чашках *Petri* 76

Л. Г. Гутман. — Редкие формы бешенства и осложнения при антирабических прививках 90

А. А. Садов. — Научная деятельность Д. К. Заболотного 119

Труды Д. А. Заболотного 126

Ю. М. Лебедева. — Последние дни Д. К. Заболотного 129

Б. П. Абрамсон и Е. Н. Ростова. — О влиянии спленэктомии на энтеральную и парэнтеральную инфекцию 138

М. Н. Антова. — Антивирустерапия при вторичных инфекциях раковых опухолей 144

А. М. Безредка. — К вопросу о противохолерной вакцинации 147

М. В. Вейнберг. — Симптоматический карбункул и его возбудители . . . 155

И. В. Гах, Л. Базилевская, М. Кроль и С. Лейтман. — К биологии сыпно-тифозного *virus'a* в период падения эпидемической волны . . 160

Д. П. Гринев и Е. Е. Рубан. — К вопросу об обмене у микробов 174

В. С. Деркач и Т. Ф. Фесенко. — К вопросу о природе брюшнотифозного токсина и антитоксина 183

В. Елин. — О причине анафилактического шока 194

Н. Л. Живаго и А. Н. Никольский. — К изучению стафилококкового бактериофага 200

М. П. Изоболинский и В. И. Гитович. — Экспериментальные данные по изучению свойств дифтерийных анатоксинов 206

Стр.

E. Freidberger и D. Cajzago. — Сравнительные наблюдения над белковой анафилаксией у туберкулезных морских свинок и нетуберкулезных контролей 210
Forssman. — Специфическое и неспицифическое лечение гонорреи 214
A. Calmette. — К вопросу о предохранительной вакцинации против туберкулеза культурой B.C.G. 223
М. И. Каневская. — Серологическая характеристика *Bac. abortus equi* . . 229
В. А. Крестовникова и Е. Ф. Трушина. — К вопросу о роли бактериофага в процессе диссоциации бацилл дизентерии *Saiga - Kruse* . . . 238
М. А. Кушнарев. — К вопросу о местном специфическом иммунитете . . . 243
Я. Ю. Либерман и Н. П. Иванов. — Влияние раздражения на развитие вторичных явлений при экспериментальном сифилисе у кроликов . . 248
С. И. Лейтман. — К методике **Weil-Felix'a** 253
Th. Madsen и S. Schmidt. — К вопросу о лечебном действии противодифтерийной сыворотки 262
П. П. Маслаковец, Л. Будаков и Н. Романенко. — Опыт разрешения некоторых проблем дифтерийного бациллоношения 279
Л. Н. Оберучев. — Аутолизат - преципитиновая реакция при брюшном тифе 287
R. Otto. — Возможно ли предотвратить анафилаксию у морских свинок, заражая их экспериментальным сыпным тифом? 291
William H. Park. — Применение специфических растворов антител для лечения лобарной пневмонии и значение различных типов пневмококка 294
Л. В. Поллер. — Пнеймококковая эпизоотия морских свинок 302
Е. М. Пружанская. — К вопросу о биологической устойчивости брюшнотифозных культур 312
Pfeiffer и Lubinski. — Об иммунизации *per os* 319
Е. Ф. Растегаева. — Кокцидия у песца 323
С. Н. Ручковский. — Эпидемические наблюдения над эпидемией дизентерии на Волыни 324
В. К. Стефанский и А. А. Гринфельд. — Эпидемия эризепилоида в Одессе 331
Е. Ф. Трушина и Е. Г. Королева. — Диссоциация бацилла дизентерии *Shiga - Kruse* 333
М. Н. Фишер и Р. Б. Гохберг. — К вопросу о сущности „*H*“ и „*O*“ агглютиногенов 340
М. П. Глузман и И. Я. Гольденберг. — К вопросу о влиянии антирабических прививок на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок 350
П. Т. Шеремет. — Модификация растительно-животных питательных сред. . 360
Б. П. Эберт и Л. Г. Перетц. — О диссоциации *B. Danysz'a* 364
В. Л. Якимов. — К вопросу о паразитах простейших 371

TABLE DES MATIÈRES.

Articles originaux.

Resumés.

Pages.

D. Kissina et L. Bronstein. — Sur la formation des anatoxines 100
N. A. Verjikovski and E. F. Gogin. — Concerning the Preparation of Toxin for the Schick Test with Buffer Solution 101
L. L. Kandiba and I. J. Sadowski. — The Toxin of Streptococci and the Antivirus 102
N. N. Lewitow. — Das Präzipitation und physikalische Verhalten der verchiedenen Euglobulinfraktionen in präzipitierendem Milzbrandserum 102
N. N. Andrejew. — Der Organismus als ein heterogenes System 103
W. G. Drobotko und S. I. Gorodínskaja. — Versuch, die Mikroben der colityphusgruppe nach ihrem Verhalten den Salzen anorganischer Saüren gegenüber zu differenzieren 105
L. Lewin. — Uber farbstoffbildende typhusähnliche Bakterien 106
F. A. Turandin. — Der Bac. abortus equi und die Typenverschiedenheit der Paratyphusgruppe nach der Lehre der Kieler Schule 106
P. P. Diakonow. — Zur Metodik der Anfertigung eines elektiven Nährbodens für den Vibrio cholerae 107
F. S. Griff und M. M. Itkin. — Mäusefavus beim Menschen 107
S. Mironow. — Anaerobenzüchtung in isolierten Eprouvetten und Petri - Schalen . 108
L. Gutman. — Seltene Formen der Wut und Komplikationen im Laufe der Impfung 109
B. P. Abramson, und E. H. Rostowa. — Ueber den Einfluss der Splenektomie auf den Verlauf der enteralen und parenteralen Infektion 373
M. Aïtoff. — Antivirusthérapie des cancers sphacélés 374
Iw. Hach, L. Basilewskaya, M. Krohl, S. Leytman. — Sur la biologie du virus du typhus exanthématique durant la période de l'affaiblissement de l'épidémie 374
D. Grinef et E. Roubane. — Sur le métabolisme chez les microbes 376
W. S. Derkatch et T. F. Fécenko. — Sur la nature de la toxine et de l'anatoxine du bacille typhique 376
W. Jélin. — Ueber die Ursachen des anaphylaktischen Schocks 377
N. Z. Giwago und A. N. Nikolsky. — Zum Studium des Staphylokokken - Bakteriophagen 377
M. Isabolinski und W. Gitowitsch. — Das experimentelle Studium ueber die Eigenschaften der Diphterieanatoxine 378
E. Freidberger и D. Cajzogo. — Die Eiveis-Anaphylaxie bei tuberkulösen Meerschvcinchen im vergleich mit niht tuberkulösen Kontrollen 378
J. Forssman. — Spezifische und aspezifische Therapie bei Gonorrhoe 379
M. I. Kanjewski. — Zur seroligischen Charakteristik des B. abortus equi . . 379
W. Krestownikova et E. Truchine. — Le rôle du bactériophage dans la dissociation microbienne des bacilles disenteriques *Shiga - Kruse* 380
M. A. Kouschnarjoff. — Zur Frage der lokalen spezifischen Immunität der Haut . 380

J. J. Liberman und N. N. Ivanoff. — Ueber den Einfluss des Reizes auf die Ausbildung von Sekundärsymptomen bei experimenteller Kaninchen — syphilis 380
S. I. Leytman. — Sur la méthode de la réaction de *Weil-Felix* 382
Th. Madsen et S. Schmidt. — Etudes sur l'effet curatif du sérum antidiphtérique 382
P. Maslakovetz, A. Budakoff und N. Romanenko. — Zur Lösung einiger Probbleme des Diphtériebazillenträgerstums 386
L. N. Obéroutheff. — Sur l'autolyse-précipito réaction au cours de la flèvre typhoïde 388
R. Otto. — Kann man die Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch experimentelles Fleckfieber verhindern? 389
William H. Park. — The use of specific antibody solutions in the treatment of lobar pheumonia and the significance of types of pneumococci 391
L. B. Poller. — Eine Pneumokokkenepizootce der Meergchweinchen 391
Pfeiffer und Lubinski. — Über perorale Immunisierung 392
E. Truchina et E. Korolewa. — Dissociation microbienne du bacille dysentérique *Shiga-Kruse* 394
M. Fischer und R. Hochberg. — Zur Frage über das Wesen der „H" und „O" Agglutinogene 394
M. P. Glusman und I. J. Goldenberg. — Zur Erage über den Einfluss der Impfungen gegen Tollwut auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose der Meerschweinchen 395
P. G. Scheremett. — Modifikation der Pflanzentier-Nährböden 395
B. P. Ebert und L. H. Peretz. — Ubes die Dissoziation des *B. Danysz* . . . 396

ОГЛАВЛЕНИЕ

X-го тома вып. 2—3.

Оригинальные статьи.

Стр.

А. А. Садов. — Научная деятельность **Д. К. Заболотного** 119
Труды **Д. К. Заболотного** 126
Ю. М. Лебедева. — Последние дни **Д. К. Заболотного** 129
Б. П. Абрамсон и **Е. Н. Ростова.** — О влиянии спленэктомии на энтеральную и парэнтеральную инфекцию 138
М. Н. Антова. — Антивирустерапия при вторичных инфекциях раковых опухолей 144
А. М. Безредка. — К вопросу о противохолерной вакцинации 147
М. В. Вейнберг. — Симптоматический карбункул и его возбудители 155
И. В. Гах, Л. Базилевская, М. Кроль и **С. Лейтман.** — К биологии сыпнотифозного *virus'a* в период падения эпидемической волны 160
Д. П. Гринев и **Е. Е. Рубан.** — К вопросу об обмене у микробов 174
В. С. Деркач и **Т. Ф. Фесенко.** — К вопросу о природе брюшнотифозного токсина и антитоксина 183
В. Елин. — О причине анафилактического шока 194
Н. Л. Живаго и **А. Н. Никольский.** — К изучению стафилококкового бактериофага 200
М. П. Изоболинский и **В. И. Гитович.** — Экспериментальные данные по изучению свойств дифтерийных анатоксинов 206
E. Friedberger и **D. Cajzago.** — Сравнительные наблюдения над белковой анафилаксией у туберкулезных морских свинок и нетуберкулезных контролей 210
Forssman. — Специфическое и неспецифическое лечение гонорреи 214
A. Calmette. — К вопросу о предохранительной вакцинации против туберкулеза культурой BCG 223
М. И. Каневская. — Серологическая характеристика *Bac. abortus equi* . . 229
В. А. Крестовникова и **Е. Ф. Трушина.** — К вопросу о роли бактериофага в процессе диссоциации бацилл дизентерии *Shiga-Kruse* 238
М. А. Кушнарев. — К вопросу о местном специфическом иммунитете . . 243
Я. Ю. Либерман и **Н. П. Иванов.** — Влияние раздражения на развитие вторичных явлений при экспериментальном сифилисе у кроликов . . 248
С. И. Лейтман. — К методике *Weil-Felix'a* 253
Th. Madsen и **S. Schmidt.** К вопросу о лечебном действии противодифтерийной сыворотки 262
П. Маслаковец, Л. Будаков и **Н. Романенко.** — Опыт разрешения некоторых проблем дифтерийного бациллоношения 279
Л. Н. Оберучев. — Аутолизат—преципитиновая реакция при брюшном тифе 287
R. Otto. — Возможно ли предотвратить анафилаксию у морских свинок, заражая их экспериментальным сыпным тифом 291
William H. Park. — Применение специфических растворов антител для лечения лобарной пневмонии и значение различных типов пневмококка 294
Л. В. Поллер. — Пнеймококковая эпизоотия морских свинок 302
Е. М. Пружанская. — К вопросу о биологической устойчивости брюшнотифозных культур 312
Pfeiffer и **Lubinski.** — Об иммунизации *per os* 319
Е. Ф. Растегаева. — Кокцидия у песца 323
С. Н. Ручковский. — Эпидемиологические наблюдения над эпидемией дизентерии на Волыни 324
В. К. Стефанский и **А. А. Гринфельд.** — Эпидемия эризепилоида в Одессе 331
Е. Ф. Трушина и **Е. Г. Королева.** — Диссоциация бациллы дизентерии *Shiga-Kruse* 333
М. Н. Фишер и **Р. Б. Гохберг.** — К вопросу о сущности „Н" и „О" агглютиногенов 340
М. П. Глузман и **И. Я. Гольденберг.** — К вопросу о влиянии антирабических прививок на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок 350
П. Т. Шеремет. — Модификация растительно-животных питательных сред. . 360
Б. П. Эберт и **Л. Г. Перетц.** — О диссоциации *B. Danysz'a* 364
Л. Якимов. — К вопросу о паразитах простейших 371

TABLES DES MATIÈRES.

ARTICLES ORICINAUX.

(Résumés)

Page

B. P. Abramson und E. H. Rostowa. — Ueber den Einfluss der Splenektomie auf den Verlauf der enteralen und parenteralen Infektion 373
M. Aïtoff. — Antivirusthérapie des cancers sphacélés 374
Iw. Hach, L. Basilewskaya, M. Krohl, S. Leytman. — Sur la biologie du virus du typhus exanthématique durant la période de l'affaiblissement de l'épidémie 374
D. Grinef et E. Roubane. — Sur le métabolisme chez les microbes 376
W. S. Derkatch et T. F. Fécenko. — Sur la nature de la toxine et de l'anatoxine du bacille typhique 376
W. Jélin. — Ueber die Ursachen des anaphylaktischen Schocks 377
N. Z. Givago und A. N. Nikolsky. — Zum Studium des Staphylokokken-Bakteriophagen 377
M. Isabolinski und W. Gitowitsch. — Das experimentelle Studium ueber die Eigenschaften der Diphterieanatoxine 378
E. Friedberger и D. Cajzago. — Die Eiweiss-Anaphylaxie bei tuberkulösen Meerschweinchen im Vergleich mit nicht tuberkulösen Kontrollen . . . 378
J. Forssman. — Spezifische und aspezifische Therapie bei Gonorrhoe 379
M. I. Kanjewsky. — Zur seroligischen Charakteristik des B. abortus equi . . 379
W. Krestownikowa et E. Truchine. — Le rôle du bactériophage dans la dissociation microbienne des Bacilles dysentériques *Shiga-Kruse* . . . 380
M. A. Kouschnarjoff. — Zur Frage der lokalen spezifischen Immunitat der Haut 380
J. J. Lieberman und N. N. Ivanoff. — Ueber den Einfluss des Reizes auf die Ausbildung von Sekundär — symptomen bei experimenteller Kaninchen — syphilis 380
S. I. Leytman. — Sur la méthode de la réaction de *Weil-Felix* 382
Th. Madsen et S. Schmidt. — Etudes sur l'effet curatif du sérum antidiphtérique 382
P. Maslakovetz, A. Budakoff und N. Romanenko. — Zur Lösung einiger Probleme des Diphteriebazillenträgerstums 386
L. N. Obéroutcheff. — Sur l'autolyse-précipito réaction au cours de la fièvre typhoïde 338
R. Otto. — Kann man die Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch experimentelles Fleckfieber verhindern? 389
William H. Park. — The use of specific antibody solutions in the treatment of lobar pneumonia and the significance of types of pneumococci . . . 391
L. V. Poller. — Eine Pneumokokkenepizootie der Meerschweinchen 392
Pfeiffer und Lubinski. — Über perorale Immunisierung 392
E. Truchina et E. Koroleva. — Dissociation microbienne du bacille dysentérique *Shiga-Kruse* 394
M. Fischer und R. Hochberg. — Zur Frage über den „H" und „O" Agglutinogene 394
M. P. Glusman und I. J. Goldenberg. — Zur Frage über den Einfluss der Impfungen gegen Tolwut auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose der Meerschweinchen 395
P. G. Scheremett. — Modifikation der Pflanzentier-Nährböden 395
B. P. Ebert und L. H. Peretz. — Uber die Dissoziation des *B. Danysz* . . . 396

Д. К. ЗАБОЛОТНЫЙ

15 декабря 1929 года в Киеве после тяжкой болезни скончался Даниил Кириллович Заболотный. Смерть этого крупного научного и общественного деятеля, исключительного по своему дарованию и душевным качествам человека, является истинным горем для всей русской науки.

Микробиология и Эпидемиология со школьной скамьи привлекли внимание Даниила Кирилловича. Эти дисциплины, требующие самого тесного общения с жизнью, как нельзя больше подошли к особенностям натуры Даниила Кирилловича. Он не мог заниматься отвлеченной наукой — в нем так сильна была любовь к жизни, что только тесная связь науки и жизни, полная гармония между ними, могла удовлетворить Даниила Кирилловича. Им — науке и жизни — он был предан всей душой, им он служил верой и правдой до конца дней своих.

Редакция Микробиологического Журнала, одним из основателей которого Даниил Кириллович был, оплакивая вместе со всем научным миром невозвратимую утрату, посвящает памяти дорогого ученого и учителя настоящий выпуск Журнала.

Редакция.

Научная деятельность Д. К. Заболотного.

Если, по выражению французского писателя, наше будущее заключается в нашем прошлом, то молодой украинец, окончивший в 1894 г. медицинский факультет Киевского (тогда Св. Владимира) университета, мог безбоязненно и с ожиданием заглядывать в это будущее. Позади лежали детские годы, проведенные в глухой деревушке в трудовой крестьянской семье, лишь незадолго до рождения того, кому посвящены эти строки, вышедшей из крепостной зависимости, затем ученье в средней школе — далеко не обычное для тех времен и для той среды явление, ставшее возможным лишь благодаря матери и ее брату — и наконец высшая школа, в которой и начали проявляться недюжинные способности будущего ученого.

Поступая в университет, Д. К. избрал естественный факультет, следуя своим склонностям и поддерживаемый советами дяди, М. М. Сауляка, который сыграл в его жизни громадную и благотворную роль и которого Д. К. характеризовал, как замечательного человека. Факультет находился в те времена на большой высоте. Там читали лекции: Ценковский, Умов, Ковалевский, Ришави, Спиро и др., и оттуда лишь незадолго ушли Сеченов и Мечников. Д. К. работал главным образом в биологических лабораториях (Ришави, Каменского, Спиро и Ковалевского). Первой научной любовью Д. К. была ботаника, и он готовился к этой специальности [1]). Но в эти же годы он начал работать в области изучения микроскопических организмов. С 1889 г., покинув университет в связи с студенческими волнениями, Д. К. работал на бактериологической станции, незадолго до того основанной Мечниковым, и сделал здесь свои первые научные работы. Его кандидатская диссертация посвящена микробам снега, а другая работа — вопросу о свечении лиманной воды, причем был описан новый вид инфузорий (из рода *Peridinium*), вызывающих свечение. Тогда же были начаты работы по холере, опубликованные позже и послужившие переходным звеном к работам в области медицинской бактериологии.

В 1891 г. Д. К. сдал государственные экзамены и перешел на медицинский факультет Киевского университета. Здесь он вскоре же начал работать в лаборатории В. В. Подвысоцкого

[1]) Следы этого увлечения сохранились на всю жизнь. Во время свох поездок и экспедиций Д. К. всегда занимался ботаническими сборами и составлял описания местной флоры. Вместе с тем он сохранил нежную привязанность к цветам, умел ценить их, как художник, и нередко вкладывал в письма то цветы, то листья.

и не порвал связи с ним до смерти последнего. О том, какое влияние оказал Подвысоцкий на работы Д. К., мы узнаем из теплой статьи Д. К., помещенной после смерти Подвысоцкого в „Русском Враче". В эти годы были опубликованы две, представляющие значительный интерес работы. В первой из них („Опыты заражения и иммунизации сусликов против холерного вибриона". Южно Русск. Мед. Газ. 1893 г. и Centr. f. Bact. 1894), он доказал, что суслики восприимчивы к холере при заражении в естественных условиях и что они дают типичную картину холеры (несколько позже, в 1894 г., Мечников указал второй вид восприимчивых животных — кроликов-сосунов).

Значение этого открытия очевидно, так как оно давало возможность экспериментального изучения кишечной холеры. Пользуясь вновь открытым экспериментальным животным, Д. К. произвел ряд опытов иммунизации сусликов против холеры, и ему удалось впервые доказать в отчетливой форме, что вакцинация через кишечник предохраняет животных от заражения естественным путем, т.-е. тоже через кишечник, равно как и против парэнтерального заражения.

В этом же году Д. К. совместно с ныне здравствующим проф. (тогда д-ром) И. Г. Савченко произвел свои опыты иммунизации против холеры на людях и животных. Серологическое исследование дало положительный результат: кровь животных обнаружила после иммунизации значительное повышение бактерицидных свойств.

Тогда авторы предприняли решительный опыт, приняв внутрь, при усреднении содержимого желудка, живую холерную культуру (устранив однако из этого опыта других участников-студентов, очевидно ввиду риска). Никаких болезненных расстройств у них не последовало (контроли по понятным причинам не могли быть сделаны), но *faeces* в течение нескольких дней содержали вибрионов — несомненно первый в литературе случай холерного бациллоношения и в то же время первый случай экспериментального бациллоношения вообще). Другая особенность опыта — применение агаровой культуры для иммунизации человека [1]) (задолго до появления вакцины Kolle).

Таков был научный багаж, с которым выступал в путь молодой работник, кончая университет. В его лице уже обрисовывался одаренный и разносторонне образованный работник, который соединял в себе творческую инициативу с основательной теоретической подготовкой и кипучий боевой темперамент с любовью к исканию истины. Но в нем были заложены и другие таланты, выявившиеся лишь в процессе дальнейшей работы.

Выйдя из университета Д. К. сразу приступил к работе, поехав в качестве эпидемического врача на эпидемию холеры и дифтерии в Подольскую губ. Применяя на больных только что

---

[1]) Можно жалеть, что в некоторых новейших обзорах и монографиях посвященных вопросам местной иммунизации, эти, можно сказать, основоположные работы не находят достаточной оценки и иногда даже упоминания.

появившуюся противодифтерийную сыворотку *Roux*, Д. К. заразился дифтеритом от кашляющего ребенка и как он пишет в своей автобиографии „имел возможность проверить на себе ее целебные свойства". В Каменец-Подольске он оборудовал небольшую лабораторию и вел в ней бактериологическую работу.

В 1895 г. Д. К. вернулся в Киев для отслуживания на военной службе стипендии и получил в заведывание заразное отделение и лабораторию Киевского военного госпиталя. Вместе с тем он продолжал работать в лаборатории Подвысоцкого и вошел в качестве секретаря в редакцию основанного тогда Подвысоцким журнала — „Архив патологии, бактериологии и клинической медицины".

Опубликованные им до этого времени работы и личные качества, как исследователя и экспериментатора, создали молодому работнику настолько прочное имя, что в 1897 г. он был приглашен профессором Высоковичем участвовать в составе русской экспедиции, отправившейся в Индию, куда ряд стран (Англия, Франция, Германия, Австрия) направили своих выдающихся специалистов для изучения чумы.

Среди многочисленных ценных результатов, достигнутых этими экспедициями, видное место занимают и данные русской экспедиции. Д. К. нашел, что при чуме применима реакция агглютинации, которая помимо теоретического интереса имеет и практическое значение. Кроме того Д. К. изучал экспериментальную чуму обезьян и действие противочумной сыворотки и вакцин на людях и обезьянах.

Эта поездка имела решающее значение для выявления в лице Д. К. крупного эпидемиолога, и следующие годы проходят в частых поездках на эпидемии чумы в Аравию и Шотландию (1897), Китай и Монголию (вместе с В. А. Тарануxиным в 1898 г.), в Персию и Киргизские степи (1899). Из научных результатов этих экспедиций, в которых Д. К. явился уже в роли руководителя, следует отметить, что поездка в Монголию привела к бактериологическому установлению нового эндемического очага чумы в Вейчане (Восточная Монголия). Позже эндемические очаги были установлены Д. К. и его экспедициями в Забайкалье, Туркестане и Киргизских степях.

К этому же времени относится описание Д. К. нескольких случаев пустулезной формы чумы и *B. pseudopesticus* (палочка из группы *Friedländer*'а, вызывающая чумоподобные заболевания мелких лабораторных животных). Отчеты об его экспедиции содержат массу интересных эпидемиологических наблюдений и впечатлений и, будучи написаны чрезвычайно живо, с картинными описаниями местностей и населения, читаются с большим интересом. Уже во время этих поездок Д. К составил на основании эпидемиологических данных определеннсе мнение о роли диких грызунов в распространении чумы и в дальнейшем, направив поиски в эту сторону, пришел к своему замечательному объяснению причин эндемичности чумы в Забайкальи и на Юго-Востоке Союза.

Результаты своих экспедиций Д. К. разрабатывал частью в Петербурге (на чумном форте в Кронштадте), частью в Париже

в Пастеровском институте, в круг сотрудников которого он близко вошел, с гордостью нося до смерти звание *„pasteurien“*. Сводка проделанных работ дана Д. К. в монографии: „Чума (*pestis bubonica*). Эпидемиология, патогенез и профилактика (наблюдения и исследования),“ вышедшей в 1907 г. и в последние годы подготовлявшейся к переизданию.

В 1898 г. в бывш. Женском Медицинском Институте в Петербурге (ныне Ленинградский Медицинский Институт) была основана первая в России кафедра бактериологии и ее занял Д. К. Одновременно он стал работать в Институте Экспериментальной Медицины, сначала в качестве ассистента у С. Н. Виноградского а затем в качестве заведывающего Сифилидологической лабораторией, руководителя чумных обследований и с 1918 г. в качестве Заведывающего Эпидемиологическим Отделом.

Переселившись в Петербург и, продолжая широкую эпидемиологическую работу, требовавшую выездов в эпидемические очаги, Д. К. не покидал и лабораторию. Наряду с чумой он вовлек в круг изучения сифилис. Ему удалось указать новый вид обезьян, пригодный для опытов заражения сифилисом (павиана), выяснить некоторые стороны патогенеза этой болезни, а в дальнейшем открыть вместе с П. П. Маслаковцем явление агглютинации спирохет в сыворотке больных.

Д. К. один из первых подтвердил открытие Schaudinn'a и Hoffmann'a. [1] Ему же принадлежит почин в перенесении к нам реакции Wassermann'a. Материалы по сифилису послужили для докторской диссертации Д. К. „Сифилис, его патогенез и этиология“ (1909).

В 1907 г. Д. К. вместе с П. П. Маслаковцем, Я. Ю. Либерманом, Н. Н. Клодницким, В. А. Таранухиным обследует холерную эпидемию на Волге и проводит там кампанию подкожных противохолерных прививок, а в 1908-09 гг. вместе с Златогоровым, В. И. Яковлевым и Г. С. Кулешей принимает ближайшее участие в изучении эпидемии холеры в Петербурге и в борьбе с ней. Результатом этих работ было исчерпывающее по своей полноте эпидемиологическое изучение этой эпидемии, описанное в книге 4-х авторов „Холерная Эпидемия в Петербурге в 1908-09 гг. (вышедшей в 1913 г. немецким изданием в *Veröff. aus dem Gebiete der mediz. Verwaltung*). Особенно тщательному изучению подверглись вопросы о бациллоносителях, о значении контакта и о роли речной и питьевой воды.

Затем Д. К. опять на много лет ушел в изучение чумы. В 1910-11 г. он руководил экпедицией для изучения легочной чумы в Манчжурии. В состав экспедиции входили С. И. Златогоров, С. Н. Предтеченский, Г. С. Кулеша, П. Б. Хавкин, А. А. Чурилина, Л. Исаев и др. Из важнейших результатов

[1] В небольшой статье „Спирохеты при сифилисе“, появившейся в „Русск. Враче“ вскоре после сообщений Schaudinn'a и Hoffmann'a, Д. К. указывает, что просматривая свои старые препараты, сделанные еще до сообщения немецких авторов, он мог теперь найти в них спирохеты; раньше он видел однажды спирохету, но счел это случайностью.

экспедиции надо отметить бактериологическое доказательство чумного характера болезни тарабаганов, предполагавшегося еще как старыми исследователями, так и самим Д. К. на основании эпидемиологических данных в его прежних экспедициях, но доселе оставшегося без подтверждения. Теперь это доказательство было дано, и таким образом, была получена руководящая нить для дальнейшего изучения эндемических очагов чумы. Результаты эти были доложены Международному санитарному съезду в Париже (1912) и привлекли всеобщее внимание. Докладчик получил орден Почетного Легиона. Привезенного с собою живого тарабагана Д. К. передал в *Jardin des Plantes*.

С 1912 г. работы были переброшены в Киргизские степи. Была организована целая сеть бактериологических лабораторий, ведших наблюдения за степью и ее фауной. Наряду с сусликами (стоявшими в центре внимания), подверглись изучению и прочие обитатели степи до верблюда включительно и их паразиты. Изучалась также биология и экология степных животных. Работа носила коллективный характер — единственно возможная форма для такой грандиозной задачи — и, будучи ведена по широкому и в тоже время очень детализированному плану, не замедлила дать свои плоды. Здесь, поистине по слову, Тимирязева природа была зажата исследователем в тиски и должна была выдать свои тайны. Одно за другим последовало нахождение чумных палочек у больных сусликов (Деминский, Клодницкий, Шукевич, Бердников), мышей (Тихомиров, Кольцов, Никаноров), верблюдов (Клодницкий, Шукевич, Никаноров), тушканчиков и пр.

Благодаря этим находкам, а также с установлением своеобразного течения чумы, чумной инфекции у спящих животных и с установлением миграции мышей из степи в жилища и обратно, выяснились основные механизмы сохранения вируса в межэпидемическое время и механизм перенесения инфекции на человека. Чумные исследования на Юго-Востоке СССР и до сих пор развиваются по тем главным линиям, которые были начертаны Д. К. в 1912 г.

Мировая война нарушила эту работу. Д. К. принимал участие в разработке и организации противоэпидемических мер в войсках и среди беженцев, обследовал фронты Кавказа, Галиции, С.-З. фронта и руководил деятельностью многочисленных лабораторий и прививочных организаций.

В годы революции Д. К. принимал живое участие в перестройке системы медицинского дела в стране, и советская медицина многим ему обязана. Работая в прежних учреждениях и организуя новые (Отдел Эпидемиологии Института Экспериментальной Медицины, кафедра микробиологии и эпидемиологии и Институт Профилактических Наук Военно-Медицинской Академии, Медицинская Академия в Одессе) и будучи перегружен практической деятельностью по борьбе с эпидемиями, Д. К. не мог естественно уделять много времени лабораторной работе. Особенно памятна энергичная и широкая деятельность, которую Д. К. развил во время холерной эпидемии 1918 г. в Петрограде. Но даже в эти страдные для эпидемиологии годы он при возможности шел в ла-

бораторию. Правда интересы Д. К. никогда не ограничивались лабораторной работой, он шел сюда после „полевой" работы, чтобы систематизировать и анализировать добытые материалы, но, закончив анализ, спешил опять в „живую" жизнь искать новых трудностей, новых загадок и разрешать их.

В области научной работы Д. К. организует в эти годы изучение сыпного и возвратного тифов, а затем берется за свою старую тему — активная иммунизация через кишечник. В его лаборатории разрабатывается ряд способов изготовления энтеровакцин и производится проверка действия вакцин на людях и животных. Он лично ставит красивые опыты на морских свинках (См. его ст. „*Ueber den Mechanismus d. Darmimmunisierung.*" *Seuchenbekämpfung* 1926), и приходит к выводу об общем характере иммунитета, возникающего при иммунизации через кишечник.

Наряду с экспериментальной и организационной работой Д. К. уделяет большое внимание литературной работе. В 1926 г. выходит сборник „Чума на Юго-Востоке СССР" под редакцией его и В. Л. Омелянского. В 1927 г. появляется I том „Основ Эпидемиологии". Кроме того, он написал целый ряд популярных статей и брошюр, отдавая этой работе, которую он считал принципиально нужной и важной, последние оставшиеся свободные часы и минуты своего загруженного трудового дня.

Среди всех своих обязанностей он находил время для работы в различных комиссиях и совещаниях, в научных обществах и т. д. Ни один почти съезд бактериологов и эпидемиологов не проходил без его участия и выступлений и мощная, хотя и согнувшаяся под действием болезни, фигура Д. К. вероятно, еще долго будет стоять в памяти участников будущих съездов.

Последние годы жизни он отдал родной Украине, занимая руководящий пост в Украинской Академии Наук и организуя крупный по замыслу и по структуре Институт микробиологии и эпидемиологии.

Глубоко поучительна манера работы, присущая Д. К. Выше отмечено, что начиная с периода крупных экспедиций она стала принимать все более и более выраженный коллективный характер. Д. К. как бы растворился среди своих многочисленных сотрудников. В его статьи вложено большое научное содержание, но пожалуй не меньше его личного вложено в работы его сотрудников и учеников. Пощады для себя он не знал и не просил. Нередко, будучи совсем больным, он проводил целые дни в напряженной работе, и только самые близкие к нему люди знали, какими тяжелыми страданиями и сердечными припадками он расплачивался за свою самоотверженность.

Доступ к нему был открыт для каждого, и иногда телефонные звонки и посещения следовали одно за другим буквально без перерыва. И каждому он уделял такое полное внимание и интерес, что те, кто ехал или шел к нему с некоторой нерешительностью, не зная, как встретит их этот занятой человек и мировой ученый, уходили очарованными и оставались навсегда его друзьями и поклонниками. Д. К. обладал тайной пленять сердца людей и привя-

зывать их к себе, хотя делал это бессознательно. Собеседник легко забывал, что перед ним находится в полном смысле слова большой человек, и видел очень чуткого человека, угадывавшего трудности или сомнения и спешившего устранить их. За годы своих странствований Д. К. собрал громадное число друзей из самых разнообразных слоев общества. Об этом свидетельствовала его обширная переписка — внутри страны и заграницей, и нет сомнения, что известие „Заболотный умер" острой болью отозвалось в самых отдаленных уголках света.

А. Садов.

Труды Д. К. Заболотного.

1) О фосфоресценции Одесских лиманов. Южно-Русск. Медиц. Газета № 7. 1892.

Note sur la phosphorescence des lacs salés aux environs d'Odessa. Annales de Micrographie. No. I. 1893.

2) О свечении живых организмов. Записки Новороссийск. О-ва Естествоиспытателей, Т. XVII.

3) Опыт иммунизации человека против холеры (совм. с д-ром Савченко). „Врач", № 20 и 21, 1893 г.

Versuch einer Immunisation des Menschen gegen Cholera. Centr. f. Allg. Pathologie u. Path. Anat. v. Ziegler. Bd. IV. 1893.

4) Опыты заражения и иммунизации сусликов против холерного вибриона. Южно-Русск. Медиц. Газета. № 34. 1893 г.

Infektions- und Immunisationsversuche am Ziesel (Spermophilus guttatus) Centr. f. Bact. u. Paras. Bd. XV. No. 5—6. 1894.

5) Zur Frage der raschen Bakteriendiagnose der Cholera. Deutsche Med. Wochenschrift No. 51. 1893.

6) Материал к санитарной оценке городских полей орошения в Одессе (бактериологич. часть), 1894 г.

7) Краткий отчет о применении антидифтерийной сыворотки в Подольск. губ. Санит. Хрон. Под. губ. № 8—9. 1895 г.

8) Бактериологические исследования холерной эпидемии в Подольск. губ. (Труды Холерн. Съезда в Каменец-Подольске, 1896 г.).

9) Сероводородные и серные бактерии и их роль в природе. Русск. Арх. Пат. и Бактер. Подвысоцкого. 1896 г.

10) Серодиагностика при брюшном тифе. Русск. Арх. Пат., т. III. 1897 г.

11) Материалы о чуме в Индии. (Письма из Бомбея). Русск. Арх. Пат. т. III, 1897 г.

12) Наблюдения над агглютинирующей способностью сыворотки при чуме. Русск. Арх. Патол. т. III, 1897 г.

13) Опыты заражения и иммунизации обезьян против чумы. Русск. Арх. Пат. том III, 1897 г.

14) Отчет о командировке в Джедду. СПБ. 1897 г.

15) Эндемические очаги чумы на земном шаре и причины ее распространения. Русск. Арх. Пат. и Бактер. Подвысоцкого, 1899 г.

16) Пустулезная форма чумы. Русск. Арх. Пат. и Бактер. 1899 г.

17) La peste en Mongolie Orientale. Annales de l'Inst. Pasteur.

18) Исследования по чуме. Ст. 1-я и 2-я. Арх. Биолог. Наук, т. VIII, вып. 1 и 4. 1899 г.

19) Recherches sur la peste bubonique (совм. с В. К. Высоковичем). Annales Pasteur 1897.

20) Диагноз и прогноз чумы (описан. Вас. pseudopestic.). Газета Боткина

21) Очерк совр. сост. вопроса о чуме. Сборн. С. М. Лукьянова 1905 г.

22) Случай лабораторн. инфекции чумы (болезнь и смерть В. И. Выжникевича). Арх. Биологич. Наук том XI, вып. 4 и 5. 1905 г.

23) К вопросу о выработке лейкоцитами амилолитического фермента. Русск. Арх. Пат. и Бакт. Подвысоцкого. 1900 г.

24) О малярии в Подольск. губ. Труды Комиссии при Пироговском О-ве по изучен. малярии в России. 1904—1905 г.

25) К вопросу о распространении болотной лихорадки на Черноморском побережье. Русск. Врач. № 7. 1902 г.

26) Об экспериментальном сифилисе бабуинов. Арх. Биологич Наук, т. XI. вып. 1 и 2. 1904 г.

27) Спирохеты при сифилисе. Русск. Врач. № 23, 1905 г.

28) О патогенезе при сифилисе. Русск. Врач. № 42, 1906 г.

29) Zur Frage der Syphilispathogenese. Verhandl. d. Deutschen Dermatologisch. Gesellschaft. IX Kongress. 1907.

30) Наблюдения над движением и склеиванием бледной спирохэты (совм. с П. П. Маслаковцем). Русск. Врач. № 11. 1907.

31) Beobachtungen über Beweglichkeit und Agglutination der Spirochaete pallida. Centr. f. Bakt. I Abt. Orig. Bd. XLIV. 1907.

32) О нахождении спирохэт при сифилисе. (Докл. XIV Международн. Гигиен. Конгрессу в Берлине). Харьков. Мед. Журнал 1907 г.

Aetologie der Syphilis. Ueber Spirochaetenbefunde bei Menschlicher Syphilis. Bericht XIV. Intern. Kongr. f. Hyg. und Demographie. Bd. II. 1908.

33) Чума (pestis bubonica), эпидемиология, патогенез и профилактика. Монограф. изд. Противочумной Комиссии 1907 г. (переводится на немецк. язык).

34) Сифилис, его патогенез и этиология. 1909 г. (Диссерт.).

35) О культурах спирохэт. Мечниковский Сборник. 1909 г.

36) Холера в Поволжье. Арх. Биологич. Наук, 1909 г.

37) Чума в Одессе в 1910 г.

38) О рыбных отравлениях. Журн. Микробиологии.

39) The epydemiology of plague in Mandchuria. Report of the International Plague Conference held at Mukden. April 1911. Manila 1912.

40) Communication sur la peste pneumonique et bubonique, sa propagation et sa prophilaxie, l'épidemie de Mandchourie. Conférence Sanitaire Internationale de Paris 1911—12. Procès verbaux. Paris 1912.

41) Наблюдения над сыпным тифом. Доклад Биологич. О-ву. „Врач" 1916 г. № 18.

42) Холерная эпидемия 1908—09 гг. в Петербурге. СПБ. 1910 г.

Die Choleraepidemie von 1908—09 in Petersbourg. Veröffentlichungen aus dem Berichte der Medicinalverwaltung. Berlin, 1913.

43) Заразные болезни и борьба с ними. (Общее изложен.) Одесса 1921 г.

44) План эпидемич. обследования чумы в Поволжье Самарск. Противочумн. Съезда. Самара 1914 г.

45) Легочная чума в Манчжурии. Отчет Русск. Научн. Экспедиции. Петроград, 1915 г.

46) Гематология сыпного тифа. VI Съезд Бактериологов и Эпидемиологов в Москве 1922 г. Centr. f. Bakter. и Труды Съезда.

47) Ueber die Pest in Russland. Arch. f. Troppen. 1923.

48) Choléra en Russie. Journ. d'Hygiène publique. Paris. 1923.

49) Организация и результаты обследования эндемическ. очагов чумы. Арх. Биологич. Наук, т. XXII. 1923 г.,

50) L'Origine de la peste Endémique. Annales Pasteur Juin. 1923.

51) Эпидемиологич. наблюдения (возвратн. тиф, испанка, серотерапия при сыпном тифе, холера). Арх. Биологич. Наук. 1923.

52) Механизм кишечного иммунитета. Докл. Акад. Наук 1922 г. IV и VII Съезду Эпид. и Бактер. в Ленинграде.

53) Новые данные по чуме. Врачебное Дело. 1924 г.

54) Очередные задачи чумных обследований. Труды VIII Съезда Бактериологов и Эпидемиологов. 1924 г.

55) Ueber den Mechanismus der Darmimmunisierung. Seuchenbekämpfung Heft 2. 1926.

56) Невидимые враги или микробы. 1923.

57) Илья Ильич Мечников, — насадитель микробиологии в России. Врачебное Дело № 15—17 г. 1925 г.

58) Почему И. И. Мечников остался за границей. Природа, 1926 г.

59) А. О. Ковалевский. Природа, 1926.

60) Угасание эпидемии. Речь на IX Съезде Микробиолог. и Эпидемиолог. Профилакт. Медиц. № 12 и Гигиена и Эпидемиология.

61) Творчество И. И. Мечникова. Микробиологическ. Журнал, 1926 г.

62) Епідемична Мікрофлора. Укр. Медичні вістн. № 4/5, 1926 г.

63) Общая Бактериология. Курс лекций. Изд. слушательн. Женск. Медиц. Института.

64) Частная Бактериология. Курс лекций, читанный в 1907—1908 году в Женск. Медиц. Институте.

65) Явления инфекции и иммунитета у спящих животных. Микроб. Журн. т. III. 1926 г.

66) Памяти Л. А. Тарасевича. Арх. Биологич. Наук, Природа, Гигиена и Эпидемиология. 1927 г.

67) Новое о чуме. Природа.

68) Микробы, их жизнь и значение. Библ. журн. „Гигиена и Здоровье".

69) Сыпной тиф. Там-же, 1927 г.

70) Что такое грипп. Изд. Прибой 1926 г.

71) Береги здоровье. Госиздат 1927 г.

72) Письма к крестьянам о здоровьи. Изд. Наркомздрава 1926 г.

73) Летние желудочно-кишечные заболевания. Госиздат. 1926 г.

74) Популярные статьи в журн. Гигиена и Здоровье, Путь к здоровью, Искры Науки, Вестник Знания.

75) Пастер и его труды.

76) Чума на Юго-Востоке СССР. Монография. 1926 г.

77) Основы эпидемиологии, т. I. 1927 г.

78) Курс микробиологии.

89) Основы Эпидемиологии, т. II. (Подготовл. к печати).

80) Этиология и патология сифилиса. (Готовится к переиздан.).

81) Эпидемия как явление природы.

82) Материалы по эпидемиологии Украины. (Готовится к печати).

Последние дни Д. К. Заболотного.

Ю. М. Лебедева.

Тяжело говорить о последних днях человека. И такого человека, каким был Даниил Кириллович, в особенности. Всем существом своим он тянулся к жизни. Его жизнерадостность, его неутомимая общественная деятельность, его живой интерес к науке, природе, к каждой пробивающейся из земли травке и распускающейся весенней почке, — все заявляло в нем волю к жизни и отрицало смерть или отодвигало ее в неопределенное будущее. Таким характерным был для него ответ на заданный ему однажды вопрос, что он делал вчера вечером: „Я мечтал о мире". Он, исколесивший полмира, еще год назад мечтал о нем с юношеским пылом. Он ценил жизнь, как можно только ценить ее в расцвете сил, здоровья и молодости.

А между тем в последние годы здоровье Д. К. было уже подорвано. Предшествующее тяжелое заболевание суставов, уложившее его в постель на многие месяцы, ослабило его сердце, и без того уже пораженное артериосклеротическим процессом. Последние годы Д. К. страдал часто повторяющимися ангинозными припадками.

И вот в ноябре 1929 г. такой ослабленный уже и утомленный непосильной работой организм поражается гриппом, осложняющимся затем гриппозным воспалением легких. Затем течение болезни отягчается септическим процессом, от последствий которого и погибает Д. К. И все же, несмотря на подорванные силы и немолодой возраст, организм его выдерживает борьбу с поразившей его инфекцией в течение целых 27 дней. Верно богат еще был его организм защитными силами! Недаром он с гордостью говорил, что врачи, исследовавшие его в Кисловодске, заявили ему, что он „из хорошего теста сделан".

Вероятно у многих ленинградцев, знавших Д. К., еще свежо воспоминание об его последнем приезде в Ленинград в ноябре 1929 г. 14/XI в дождливое и туманное утро его провожали в Киев с Детскосельского вокзала. Это был его последний путь. Спустя две недели неожиданным даже для самых близких его друзей получилось сообщение в утреннем выпуске Ленинградской Правды от 27/XI—29 г.: „Киев 26/XI. Президент Всеукраинской Академии Наук Д. К. Заболотный заболел воспалением легких. Положение его признано чрезвычайно серьезным". С раннего утра до вечера непрерывные телефонные звонки раздавались в квар-

тире Д. К. в Ленинграде. Остававшийся дома племянник Д. К. Ф. М. Заболотный говорил, что он целый день буквально не отходил от телефона. Обеспокоенные полученным сообщением, друзья Д. К. стремились узнать более поздние сведения о ходе его болезни. Но и обитатели квартиры не имели никаких сведений, идущих непосредственно от постели больного. В течение дня (27/XI) было отправлено в Киев несколько телеграмм с запросом о состоянии здоровья Д. К., но только вечером получился ответ за подписью д-ра Васильева: „Катарральная пневмония. Сердце удовлетворительно". Но уже на следующий день (28/XI) известия получились более тревожного характера: „Положение серьезное. Уход обеспечен. Буду телеграфировать. Васильев" [1]).

Мне удалось выехать из Ленинграда в Киев только вечером 28/XI. Пришлось поехать через Москву, так как прямые поезда по Детскосельской дороге отходили не каждый день. Тревожное чувство не покидало всю дорогу, тем более, что телеграфная связь в течение переезда не могла быть поддерживаема. В Московских газетах за 29/XI не было никаких дополнительных сообщений о ходе болезни Д. К. Только 30/XI за несколько станций до Киева удалось получить газету „Вечерний Киев" от 29/XI, в которой был помещен бюллетень о состоянии здоровья Д. К., внесший некоторое успокоение. В нем сообщалось, что кризис благополучно миновал. Разрешение пневмонического фокуса в левом легком идет нормально. Нервные явления, связанные с интоксикацией, исчезли. П. 76′—78′ ритмичный, дыхание 30′. Температура в пределах 37° с десятыми.

Приехав в Киев вечером 30/XI, я могла в точности и подробно узнать о ходе болезни Д. К. Находившийся при больном дежурный врач, а также сотрудники Д. К. (д-р Петренко, д-р Васильев и др.), живущие при Эпидемиологическом Ин-те, сообщили мне, что приехав из Ленинграда 15/XI, Д. К. несколько дней перемогался. 19/XI почувствовал себя совсем больным, хотя с повышенной t° и выезжал по делам. Вечером этого дня он слег в постель. Был установлен грипп с повышением t° до 39,0°. Через два дня наступило улучшение, t° упала и Д. К. счел возможным опять приступить к делам и даже выезжал из дома в Академию Наук, а утром этого дня вымылся до пояса холодной водой из-под крана. К вечеру он опять слег в постель с повышенной t°, чтобы никогда более не встать.

Созванный консилиум из местных врачебных сил в лице проф. Стражеско, проф. Губергрица и д-ра Левитского установил катарральное воспаление легких. Болезнь протекала при повышенной t°, при постоянной угрозе падения сердечной деятельности. 27/XI в ночь наступил кризис, и падение температуры сопровождалось колляпсом. Ночью же дежурным врачом были вызваны проф. Стражеско и Губергриц. Пришлось приме-

[1]) Всеукраинская Академия Наук предоставила все зависящие от нее средства, чтобы сохранить жизнь Д. К. Сотрудники Д. К. по Академии Наук и Эпидемиологическому Ин-ту не только обеспечили ему отличный уход, но и проявляли к нему самое трогательное внимание.

нить все имеющиеся в распоряжении сердечные возбуждающие и потратить около 40 подушек кислорода, чтобы вывести больного из состояния коллапса, сопровождавшегося проливным потом, резким побледнением покровов и цианозом. В течение почти получаса пульс у больного не определялся. Однако принятые меры возымели успех и состояние больного в течение следующего дня (28/XI) значительно выравнялось. Присутствовавший во время кризиса д-р Васильев говорил потом, что этою ночью Д. К. был мертв и вторично родился.

На следующий день (29/XI) в состоянии больного наступило значительное улучшение, что и было сообщено в бюллетене, о котором упоминалось выше.

30/XI состояние больного не внушало никаких серьезных опасений, и собравшийся вечером консилиум мог установить вполне удовлетворительную деятельность сердца, нормальное разрешение пневмонического фокуса. Только явления метеоризма, объясняемого врачами парезом кишек на почве интоксикации, несколько осложняли положение. Сдавление диафрагмы брюшными органами, препятствуя свободным дыхательным движениям, увеличивало одышку. В последние 2 дня t° не была выше 37,0° с несколькими десятыми. Вечером 30 XI на квартиру Д. К. в Ленинград была послана телеграмма: „Приездом не спешите, выздоравливает". Действительно, в эти дни появилась надежда на выздоровление Д. К., и у сотрудников его, уже искренне привязавшихся к Д. К. за годичный срок совместной работы, возникла мысль непременно, как только будет возможно, направить его в Сорренто или в Закавказье для окончательной поправки.

Следующий день 1/XII прошел вполне благополучно. И все же, когда мне пришлось увидать его осунувшееся, похудевшее и побледневшее лицо с небольшой синюшностью, лихорадочный блеск его глаз, отчего они становились еще более синими, чем обыкновенно, его учащенное дыхание, — можно было учесть, как много уже отдано им сил на борьбу с болезнью. Но присущий ему юмор всякий раз возвращался к нему, как только наступало хотя бы временное улучшение. Так и теперь, во время смены дежурящих врачей, он стал в лицах изображать сцену смены караула из „Кармен", несмотря на наше строгое запрещение разговаривать. В этот день его навестила его двоюродная сестра М. Я. Сауляк и он охотно бы занимал нас разговором, если бы мы строго не запрещали ему говорить после каждой его фразы. Все же он спросил меня, кого я видела в Ленинграде перед своим отъездом, заходила ли я на Пермскую ул. (его квартира в Л-де), советовал мне пойти в Киеве на „Князя Игоря". „Здесь постановка оперы не такая пышная как у вас там в Ленинграде, прибавил он, но зато очень оригинальна".

2 XII утром все еще было благополучно. Часть времени Д. К. спал, потом обедал и сделал мне упрек в том, что я предупредила его, что будет подано на третье, в то время когда он не кончил суп, не считаясь таким образом с целевой установкой пищеварительных соков. Я сказала ему, что действительно детям в то время

когда они едят суп никогда не говорят, что будет на сладкое, чтобы они не теряли аппетита. „Не только дети, но и старые дурни", ответил он с присущим ему юмором. Все утро, несмотря на сильную слабость и одышку, Д. К. был в хорошем настроении, не раз мне повторял, как он рад, что его вспомнили во время болезни, приехав так издалека. „Ведь вот пришлось столько мотаться по поездам", прибавил он. Спрашивал, пришли ли дети (воспитанники) из школы. Говорил, что мальчик, взятый им на воспитание очень способен („дюже способный хлопец").

Но во вторую половину дня вдруг начала подниматься t° до 38,0° с десятыми. Д. К. начал стонать и на вопрос, что у него болит, сказал, что появилась задержка и боль при мочеиспускании и потом прибавил: „кажется такой пустяк, а как он ухудшает состояние". Ввиду усиления болей был вызван уролог который установил обострение хронического простатита. Была произведена катетеризация мочевого пузыря твердым катетером (мягким не удалось достигнуть цели), причем выпущенная в количестве нескольких сот куб. см. моча содержала значительную примесь крови вследствие травмы, произведенной катетером. Однако Д. К. почувствовал облегчение и вечером 2/XII самочувствие его было еще удовлетворительно. Впрочем это облегчение было временным, и ночью на 3/XII опять начались боли в области prostatae, связанные с задержкой мочи. Около пяти часов утра опять был вызван уролог, и после его вмешательства Д. К. почувствовав улучшение, даже повеселел немного и потребовал, чтобы все мы шли спать, включая и дежурного врача. Всем в отдельности он пожелал покойной ночи (было еще темно). Так в каждый момент, хотя бы незначительного улучшения, Д. К. не терял бодрости духа.

Утром 3 XII, несмотря на слабость, Д. К. не переставал проявлять интерес к тому, что пишут в газетах. Спросил также о положении дел на Дальнем Востоке. Ему ответили, что китайцы бегут. Очень сокрушался, что не может мне, приехавшей издалека, оказать должного внимания. „Я ничего не могу, я сам себе противен", прибавил он в огорчении. Мы шуткой старались успокоить Д. К., говоря, что мы вовсе не требуем, чтобы он сопровождал нас, например, в театр, что он напрасно относится к себе как к слишком тяжелому больному, что у него только слабость, которая должна пройти и т. д.

Так прошло утро, а после 12 часов дня начался сильнейший зноб, потрясавший тело больного, температура поползла вверх, и, когда поставили термометр, оказалось 40° с десятыми. Боли в области мочевого пузыря усилились, появилась одышка, цианоз. Опять пришлось непрерывно давать кислород, обложить Д. К. грелками. Д. К. сильно стонал, настроение его упало. „Не вытянуть мне", с тоской повторял Д. К. Сердце, впрочем, работало удовлетворительно, перебоев не отмечалось, только в связи с повышением температуры усилилась тахикардия. Сам больной раньше других оценил свое состояние. „Нужно бы исследовать мочу и мокроту, сказал он, нет ли там стрептококка. Может быть можно сделать вакцину". Всеми способами Д. К. хотел победить болезнь.

И сейчас в нем говорил бактериолог, всю жизнь применявший в борьбе с микробами радикальные мероприятия.

У собравшегося вечером этого дня консилиума также появилось подозрение на септический процесс и присутствовавшим на нем урологам было предложено выяснить, нет ли абсцесса в простате.

Остававшиеся у постели больного ночью на 4/XII опасались критического падения температуры и связанного с этим упадка сердечной деятельности, но температура падала постепенно и сердце работало вполне удовлетворительно, несмотря на то, что из сердечных средств было применено только несколько инъекций камфоры. Проснувшись ранним утром и увидав нас около постели, Д. К. только сказал: „Не спите около меня". Мы поняли, как он тронут.

Выпив предложенный ему чай, он снова задремал. Утро 4/XII прошло сравнительно спокойно. Но нервная система больного была уже расшатана. Почти не переставая он стонал, и на вопрос, что у него болит, он ответил, что ничего, но что он чувствует слабость.

В этот день утром я уезжала в Ленинград через Москву, и было трогательно видеть, с каким вниманием Д. К. вспомнил всех с кем я должна была встретиться в Москве и Ленинграде. Передал привет моей сестре, проживающей в Москве, и моим племянникам, прибавив при этом, что это такие хорошие хлопцы. О ленинградцах он сказал: „ Они там шлют телеграммы. Я их часто вспоминаю, а писать им буду потом". На мое пожелание выздоравливать Д. К. ответил: „Выздоровею на все 100%". Такова была его воля к выздоровлению.

Хотя я и уезжала с чувством тревоги за вероятность септического процесса, все же, приехав в Ленинград и узнав содержание полученных за этот период времени А. И. Белоусовой и др. лицами телеграмм, я была поражена, каким быстрым темпом шла болезнь. К сожалению, самое худшее предположение--сепсис—подтверждалось. Уже 6/XII А. И. Белоусовой была получена телеграмма: „Положение ухудшилось, подозревают сепсис. Была эмболия сетчатки левого глаза потерей зрения. Уход отличный. Петренко. Ва́сильев".

Как мне потом рассказывали Д. К. сделал резкое движение и сразу ощутил слепоту на левый глаз. Он был ужасно огорчен этим новым и уже совершенно неожиданным несчастием и сокрушался, как он будет работать с микроскопом. Его постарались уверить, что это только кровоизлияние на почве разрыва сосудов сетчатки, которое потом рассосется и зрение восстановится. Поставили ему пиявки на левый висок. „Впрочем в микроскоп можно смотреть и одним оком", сказал Д. К., несколько успокоившись.

В то же время боли в области простаты при затруднении мочеиспускания были настолько мучительны, t° оставалась все время септической с повышением до 40° и давала падения с проливными потами, что возник вопрос об абсцессе в области простаты и необходимости оперативного вмешательства. Было решено пригласить из Ленинграда проф. Федорова и утром 7/XII была послана срочная телеграмма на имя д-ра Космодемьянского. „Про-

сите спешно Федорова немедленно выехать Киев. Приглашение Академии послано. Стоит вопрос экстренной операции по поводу заболевания простаты. Петренко".

Но проф. Федоров оказался в Москве. Пришлось перетелеграфировать в Москву, и пока шли эти переговоры, состояние больного продолжало ухудшаться. Ослабевало сердце. Появилась бигемения. Таким образом отпадала возможность какого-либо серьезного оперативного вмешательства, связанного с наркозом. Поэтому от приглашения проф. Федорова пришлось отказаться и решено было ограничиться пробным проколом простаты через прямую кишку. Это было сделано вечером 8/XII без наркоза (он был противопоказан) и сопровождалось такими мучительными болями, что крики больного были слышны в самых отдаленных частях здания. Проколом удалось добыть немного гноя.

Поздно ночью 7/XII на имя усыновленных Д. К. Федора Март. Заболотного и Яна (усыновленного им китайца) Заболотного в Ленинграде была получена телеграмма: „Состояние очень тяжелое следует приехать. Петренко".

8/XII—утром с Детскосельского вокзала мы втроем выехали в Киев и прибыли туда 9/XII вечером.

Нам сообщили, что в течение дня 9/XII у Д. К. произошло три колляпса и приступ грудной жабы. Все сердечные средства были исчерпаны без результата, и пришлось прибегнуть к такому крайнему вмешательству, как укол в самую сердечную мышцу, чтобы болевое ощущение могло бы вызвать импульс к сокращению. Бедный Д. К. за время болезни был весь исколот. Мучительно также было подкожное введение 10% глюкозы в количестве 100 куб. см. Эта процедура в последние дни болезни Д. К. повторялась по несколько раз в сутки. Ежедневно брали кровь на лейкоцитоз и лейкоцитарную формулу. Несколько раз делали венепункцию для посева крови. (Каждый раз посев был стерилен).

В ночь на 10/XII Д. К. часто спрашивал у дежурного врача, не приехал ли из Ленинграда Федя (Ф. М. Заболотный, его племянник), хотя в предыдущие дни он был против его вызова, не желая мешать его занятиям. Утром, предупрежденный членами консилиума о приезде Феди, Д. К. горько заплакал. Спустя минут десять, когда он немного успокоился, позвали Ф. М. Увидев его, Д. К. был очень обрадован и огорчен в то же самое время, сознавая тяжесть своего положения. Это настроение выразилось у него такой фразой на украинском языке: „Федя, Федя, бачишь ты, як я спаршивив" („посмотри Федя, как я стал плох"). В течение дня, не выпуская его руки, Д. К. задавал ему много вопросов, касавшихся Ленинграда, Чеботарки. Спрашивал и об Яне Заболотном, который был уже в Киеве, но о приезде которого Д. К. еще не было сообщено. Оберегая больного от всего, что могло его взволновать, консилиум решил сообщить о приезде Яна несколько позже. Должно быть, в эти дни Д. К. чувствовал себя уходящим из жизни, потому что многие слова его, обращенные к его сотрудникам и воспитанникам звучали заветами: „Діти дорогіе, любите науку и правду".

В течение 10/XII и 11/XII состояние больного, оставаясь тя желым, не давало ухудшения. Приехавший навестить больного в 2 часа дня 11/XII проф. Стражеско нашел сердечную деятельность удовлетворительной, t° 37,5 прибл. Больной находился в сонливом состоянии, жалоб на боли не было. Это дало повод послать в Ленинград такую телеграмму: „надежда на спасение сегодня имеется. Федя". К сожалению, это был последний проблеск надежды. В следующие дни она угасла навсегда. Вечером же этого дня t° поползла вверх, и прибывшими на консилиум профессорами был установлен новый пневмонический фокус в левом легком.

Нужно упомянуть, что утром 11/XII было внесено на консилиум предложение, ввиду упадка сил больного, обратить особое внимание на колорийную ценность получаемой Д. К. пищи. Было составлено меню, которое заключало достаточное количество калорий, не обременяя желудка больного. С этою целью мы стали готовить жидкие питательные смеси (сливки, желтки, сахар, кофе) и предлагали больному через короткие промежутки времени, пользуясь случаем, когда он просил пить. Кроме того предложено было вводить по возможности больше жидкости для промывания тканей, как это рекомендуется при септических процессах. В этот день нам удалось до некоторой степени осуществить эту задачу, так как больной не отказывался от пищи.

В эти тяжелые дни Д. К. проявлял еще интерес и к жизни и к делам. Ближайший сотрудник его Корчак-Чепурковский говорил, что поражается способностью Д. К. ориентироваться в делах, несмотря на всю тяжесть его состояния. Дежурящим около него врачам Д. К. не раз повторял, что он еще много не закончил из намеченных им работ и планов.

12/XII был в сущности последний день, когда Д. К. еще познавал мир. Временами наступало потемнение сознания, появилась спутанность мыслей. Лечащие его врачи говорили, „что он все куда-то едет", „дурной признак", прибавляли они. Но все же в этот день временами Д. К. еще был в сознании. Его вопросы и ответы были вполне логичны. Общее же состояние продолжало ухудшаться. Сердечная деятельность угрожала падением каждую минуту.

13/XII приблизительно около 12 часов дня Д. К. потерял сознание, перестал говорить. Жидкость глотал с трудом, после настойчивых просьб и повторений или же после того, как ему закрывали рот, вызывая вероятно этим движением глотательный рефлекс. Отправления стали непроизвольными. Врачи объясняли эти выпадения нервной системы глубокой интоксикацией коры головного мозга. Но как потом выяснилось, это состояние явилось следствием гнойного менингита.

Последним кого узнал Д. К., был Ян, которому разрешили войти. Д. К. сказал: „Янчик, Янчик".

Вечером на консилиуме некоторыми сотрудниками Д. К. был поднят вопрос не ввести ли ему пневмококковую сыворотку, присланную из Москвы проф. Коршуном. Члены консилиума были против этого вмешательства, указывая с одной стороны на то,

что возбудитель септического процесса не был точно установлен с другой на крайнюю слабость сердечной мышцы. В этот же вечер часов около 12-ти д-р Петренко, протелефонировав в Москву проф. Коршуну, спрашивал его совета, показано-ли при данном состоянии больного введение пневмококковой сыворотки. Проф. Коршун ответил, что вообще при таком состоянии он считает введение сыворотки уже поздним, но утверждает, что она не ухудшит сердечную деятельность больного, скорее даже наоборот. Приглашенный утром местный инфекционист проф. Нещадименко отрицательно отнесся к введению сыворотки, и вопрос этот был оставлен.

Следующий день 14/XII был проведен больным в столь же тяжелом состоянии. Дыхание его, прерываемое стонами, было шумно и слышалось на всю квартиру. Все окружавшие мучительно переживали это медленное угасание. Тишина была в квартире, все бродили как тени, бессильные помочь или облегчить страдания. Смена ночи и дня кажется отмечалась только по наступлению темноты или появлению света.

Но не только те, кто был непосредственно у постели больного, переживали с ним его страдания. И в других местах помнили в эти дни Д. К. Были запросы о состоянии его здоровья из Стокгольма, Берлина. Из Одессы его друзья (Г. Я. Бардах) ежедневно справлялись по телефону и по телеграфу. Много лиц хотели, хотя бы как-нибудь быть полезными Д. К. По почте присылали ему лимоны, мандарины (их не было в городе), сливки и т. д. Узнав об его болезни, его друзья и усыновленные им воспитанники приехали из других городов. Между Киевом и Ленинградом шел ежедневный обмен телеграммами.

14/XII стало заметным, что правая рука и правая нога даже при беспокойном состоянии больного остаются неподвижными. Таким образом картина болезни осложнилась еще и параличем правой стороны. Правый глаз отвело кнаружи, роговица помутнела, на ней появились экскориации. Так еще при жизни потух свет проницательных голубых глаз Д. К.

К вечеру появились признаки отека легких; t^0 все время оставалась высокой, больной непрерывно потел. Высокий лейкоцитоз до 22-х тысяч и резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево (до миэлоцитов включительно) ясно указывал на разгар септического процесса.

Собравшийся вечером консилиум считал положение безнадежным и развязку близкой. В эту ночь никто из присутствующих в квартире Д. К. не хотел уходить спать. Трудно было покидать Д. К. в его последние часы.

Но утро 15/XII застало больного не в худшем состоянии, чем накануне. Даже отек легких как будто уменьшился. Члены консилиума дали распоряжение дежурящему врачу продолжать применение всех имеющихся в распоряжении средств для поддержания сил больного. Все тело больного было исколото. Впрочем, в последние три дня он уже почти не реагировал на уколы. Бессознательное состояние возможно делало его менее чувствительным к боле-

вым ощущениям. Остававшиеся у постели больного в точности исполняли предписания консилиума, но всем было ясно, что конец неизбежен и близок.

Да, это был последний день Д. К. Духом он был уже далеко, но тело его продолжало еще жить и бороться. Он шумно дышал, ловил воздух, несмотря на непрерывную подачу кислорода, левая рука и левая нога все время были в движении, t^0 без ремиссий на цифрах 38° — 39° сопровождалась непрерывным потением, так что едва успевали вытирать пот. Сердце заметно слабело, пульс еще ощущался, но движение крови видимо замедлялось. „Пустой пульс", говорил дежурящий врач. Около 8 часов вечера все тело Д. К. вдруг передернулось судорогами, лицо стало мертвенно бледным, глаза вышли из орбит и остановились с выражением ужаса. Должно быть боли ангинозного характера были причиною такого припадка. Всем казалось, что уже наступил конец, но Д. К. опять задышал, пульс еще был ощутим.

Потрясенные видом таких ужасных страданий, мы горько плакали о бедном Д. К. Поистине, это была тяжелая смерть.

Чтобы предупредить новый приступ болей, стали давать ему амилнитрит.

Так прошло еще 2 часа.

В начале одиннадцатого его дыхание стало слабым и прерывистым.

В глубоком молчании собрались у постели Даниила Кирилловича его воспитанники, усыновленные им, его сотрудники и друзья. 15/XII — 29 года в 10 часов 27 минут вечера Даниил Кириллович перестал жить.

Путь страданий был пройден.

Из Отдела Сравн. Патол. Зараз. Болез. Госуд. Института Экспериментальной Медиц. — Ленинград.

О влиянии спленэктомии на энтеральную и парэнтеральную инфекцию.

Б. П. Абрамсон и Е. Н. Ростова.

Роль ретикуло-эндотелиального аппарата в борьбе с общей инфекцией настолько несомненна, что вопрос о влиянии спленэктомии на ту, или иную форму ее, казалось, должен был бы быть предрешен. Выпадение такого значительного звена ретикуло-эндотелия, как селезенка, естественно, должно бы было предрешить отрицательное влияние спленэктомии на борьбу организма с инфекцией.

И действительно многочисленные литературные данные вполне укладываются в это представление и выявляют за селезенкой значение важного оборонительного органа в инфекционном процессе (Бардах, Rubinstein u. Kritschewsky, Meersohn, Baskin, Kikuth, Кряжимский). Лишь немногие авторы приводят наблюдения обратного порядка, т.-е. данные о благотворном влиянии спленэктомии на борьбу организма с инфекцией (Blumreich u. Jacoby, Barta), не вдаваясь, однако, в об'яснение отмеченных явлений.

Не входя в критический разбор означенных противоположных по полученным результатам работ и не преследуя цели осветить во всей полноте вопрос о роли спленэктомии в инфекционном процессе, мы коснемся лишь некоторых опытов, проведенных под руководством О. О. Гартоха, способных примирить сторонников столь диаметрально противоположных взглядов.

При постановке опытов мы исходили из двух положений:

1. Мы считали, что выключение селезенки из системы ретикуло-эндотелия неизменно влечет за собою викарное развитие остающихся частей его, главным образом — лимфоидного аппарата. Это положение, ставшее почти бесспорным, благодаря ряду экспериментальных работ (Архангельская-Левина, Paschkis, Брандсбург, Seiffert), не может считаться поколебленным и работой Weicksel'я и Gebhardt'a, не подметивших каких либо изменений в ретикуло-эндотелии после спленэктомии (у 5 собак).

Вопрос о механизме этой компенсации все еще является открытым (см. Paschkis, Schultze).

Во 2-х — мы приняли положение, вытекающее из ряда исследований, в частности датских авторов — Orscov, Jensen и др., изучивших различные этапы проникновения микробов в организм при энтеральном заражении белых мышей *Bac. paratyph. Breslau*

вплоть до смертельной бактериэмии. Этим авторам удалось доказать, что первый этап инфекции характеризуется проникновением *Bac. Breslau* через кишечную стенку и фиксацией их в первичном фильтре — регионарных мезентериальных железах. Преодолевая этот первый барьер, микробы, на короткий промежуток времени, проникают в кровь, однако вновь отфильтровываются ретикулоэндотелием, главным образом, селезенки и печени и могут быть обнаружены преимущественно в этих органах. Наконец третий этап — заключительное наводнение крови микробами, ведущее, при явлениях септицемии, к смерти.

Эти две предпосылки и выдвинули идею эксперимента — вызывать путем спленэктомии гиперфункцию мезентериальных желез, как части общего лимфоидного аппарата, т.-е. добиться усиления той части его, которая при энтеральном введении служит первичным фильтром и выяснить, в дальнейшем, отношение спленэктомированных и нормальных животных к одной и той же дозе инфекции, в зависимости от пути, по которому микробы будут введены в организм (энтерально или парэнтерально).

Методика.

Экспериментальными животными нами были избраны белые мыши, микробом — *Bac. paratyphi, Breslau.*

Часть оперативная. Спленэктомия на белых мышах не представляет каких-либо трудностей, однако мы считаем нужным изложить некоторые детали применявшейся нами техники, которая существенно отличается от таковой же, изложенной в недавно вышедшей работе Koose, посвященной именно технике некоторых операций на мышах.

Мышь подвергается эфирному наркозу (под воронкой) после чего 4-мя пеанами, захватывающими кожную складку на каждой из лапок, фиксируется к доске в положении на брюшке (спинкой кверху). Кожа с шерстью тщательно протирается спиртом и смазывается 5% иодной настойкой.

Косой разрез кожи ножницами в левой пояснично-боковой области. Такой же разрез мышц и брюшины над выступающей сразу же селезенкой, последняя извлекается и удаляется после перевязки ее ножки. Два шва на мышцы с брюшиной, два шва на кожу.

Преимущество такой техники заключается прежде всего в боковом разрезе, дающем прекрасный доступ к селезенке, в то время, как при срединном разрезе по Koose этому сильно препятствуют выполняющие рану большая печень и желудок. Далее, мы отказались от предлагаемой Koose наркозной аппаратуры, от удаления волос сернистым барием (недостаточно эффективным), или бритьем (хотя и вполне осуществимым, но в достаточной мере кропотливым).

Через $^1/_2$—1 час после спленэктомии, мышь совершенно оправляется от перенесенной оперативной травмы. При известном навыке смертность без труда может быть сведена к нулю. Инструментарий — обычный хирургический.

Прооперированные таким образом мыши были пущены в опыт через срок от 80 до 105 дней после спленэктомии, т.-е. время, когда уже можно было рассчитывать на викарное развитие лимфоидного аппарата в ответ на удаление селезенки и когда момент оперативной травмы мог быть абсолютно исключен.

Для энтерального заражения мышей мы пользовались культурой *Bac. paratyphi, Breslau. No.* 4513, усиленной 3-мя пассажами. В объем 1 *куб. см* необходимого разведения бульонной суточной культуры микроба помещались небольшие кусочки булки (от 0,5 до 1,0 *см* в диам.) до полного впитывания ею всего количества жидкости. Зараженная таким образом пища поступала к голодавшим от 12 до 18 часов, и, рассаженным по отдельным банкам, мышам и весьма охотно и быстро поедалась последними. После смерти мышей, наступавшей обычно при явлениях бактериэмии на 8—12-ый день, производились высевы из крови, печени, селезенки (у контрольных) и почки. Выраставшие колонии подвергались агглютинационному контролю с титром сыворотки до 1/16000.

Опыты с энтеральным введением Bac. Breslau.

10 спленэктомированных и 12 контрольных мышей покормлены нисходящими дозами *Bac. Breslau* в разведении от 0,01 до 0,00001 *куб. см* суточной культуры. Результаты этих опытов представлены в таблице № 1.

Табл. 1 [1]).

(Энтеральное заражение).

Спленэктомированные					Контрольные				
№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев *B. Bresl.*	№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев *B Bresl.*
1	27	0,01	Смерть на 6 д	+	1a	26	0,01	Смерть на 9 д.	+
2	28		„ „ 8 „	+	2a	26		„ „ 11 „	+
3	25	0,001	„ „ 11 „	+	3a	22	0,001	„ „ 8 „	+
4	23		Жива		4a	22		„ „ 10 „	+
5	26	0,0001	„		5a	20	0,0001	„ „ 12 „	+
6	26		„		6a	20		„ „ 15 „	+
7	28		„		7a	28		„ „ 13„	+
8	26		„		8a	24		„ „ 9 „	+
9	27	0,00001	„		8b	20		„ „ 8 „	+
10	27		„		8c	20		„ „ 8 „	+
					9a	27	0,00001	„ „ 11 „	+
					10a	26		Жива	
Общий результат .			Живы 7 м. / Пали 3 м.		Общий результат .			Живы 1 м. / Пали 11 м.	

Из приведенной таблицы видно, что при энтеральном заражении контрольные мыши погибают при значительно меньшей дозе чем спленэктомированные. Суммарно — погибли из 10-ти спленэктомированных 3 мыши, а из 12-ти контрольных — 11.

В отношении *dosis certa letalis* (0,0001 $см^3$ сут. культ.) для контрольных мышей, все 4 спленэктомированных остались живы. Переживание спленэктомированных мышей объясняется, очевидно, тем, что созданная *per os* инфекция, при соответственной дозировке, остается локализированной в мезентериальных железах, в силу гиперфункции таковых после спленэктомии, а отнюдь не общей повышенной резистентностью в ответ на спленэктомию.

С целью подтверждения этого положения, нами были поставлены контрольные опыты с интравенозным введением мышам

[1]) Спленэктомия — 4, XII. 28. Заражение 28. II. и 18. III. 29.

культуры тех же микробов. Спленэктомированным и контрольным мышам в хвостовую вену вводилось, в объеме 1 *см*, от 10^{-6} до 10^{-8} бульонной суточной культуры *Bac. paratyph. Breslau.* После смерти мышей обычный контрольный высев на *Bac. Breslau.*

В таблице № 2 представлены результаты этих опытов.

Табл. 2[1]).

(Парэнтеральное заражение).

Спленэктомированные					Контрольные				
№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев на *B. Bresl*	№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев на *B. Bresl*
11	25	10^{-6}	Смерть на 9 д.	+	11а	19	10^{-6}	Смерть на 10 д.	+
12	25		„ „ 10 „	+	12а	19		„ „ 12 „	+
13	24	10^{-8}	„ „ 12 „	+	13а	15	10^{-8}	„ „ 8 „	+
14	24		„ „ 21 „	+	14а	20		Жива	
15	30		Жива		15а	32		Жива	
Общий результат .			Жива 1 м. / Пали 4 м.		Общий результат .			Жива 2 м. / Пали 3 м.	

Из приведенной таблицы видно, что при интравенозном введении микробов смертность спленэктомированных не ниже смертности контрольных животных. Это, очевидно, объясняется тем, что при этом способе введения микробов в организм, естественно, исключается роль регионарной лимфатической системы как первичного фильтра на пути следования микробов.

Это положение подтверждается и контрольными опытами с энтеральным заражением мышей тем же штаммом *Bac. paratyph. Breslau* через *краткий срок* после спленэктомии (10 дней). В этом случае викарные изменения в ответ на удаление селезенки будут, очевидно, неполноценными, ибо развитие компенсирующих селезенку аппаратов, естественно, требует достаточно длительного срока времени для своего осуществления. Это последнее особенно отчетливо доказано Брандсбургом, опытами которого установлено, что через 6 дней после спленэктомии у собак, в лимфатических железах отмечается лишь гиперэмия, через 20 дней — над гиперэмией преобладают уже явления гиперплязии лимфоидных элементов, а через 47 дней наблюдается уже резко выраженная гиперплязия всего ретикуло-эндотелиального аппарата.

Результаты опытов представлены в табл. № 3.

[1]) Спленэктомия — 4. XII. 28. Интравенозн. введен. 4. III. 29.

Табл. 3[1]).

(Энтеральное заражение).

Спленэктомированные					Контрольные				
№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев на *B. Bresl.*	№№ по порядку	Вес в г	Доза в $см^3$	Результат	Контроль высев на *B. Bresl.*
16	24	0,00002	Смерть на 9 д.	+	16а	25	0,00002	Смерть на 9 д.	+
17	27		„ „ 10 „	+	17а	25		Жива	
18	25	0,00001	„ „ 17 „	+	18а	25	0,00001	Жива	
19	23	10^{-6}	Жива		19а	20	10^{-6}	Смерть	−
20	23		„		20а	22		Жива	
Общий результат .			Живы 2 м. Пали 3 м.		Общий результат .			Живы 2 м. Пали 3 м.	

Полученные данные указывают, что заражение мышей через короткий срок после удаления селезенки приводит к большей смертности спленэктомированных по сравнению с контрольными животными (тем более, что смерть мыши 19-а последовала от случайной причины, а не от паратифозной бактериэмии).

Проведенные нами опыты показывают, что зависимость течения инфекции от спленэктомии не может быть охарактеризована с точки зрения „*ослабления*“ или „*усиления*“ организма. Данные, представленные в таблицах, показывают, что предшествовавшая спленэктомия может, в зависимости от постановки опытов, привести и к тому и к другому. Они доказывают, что резистентность макроорганизма после спленэктомии становится различной на различных участках встречи его с микроорганизмом. Так, напр., вполне отчетливое повышение резистентности у спленэктомированных мышей на энтеральном участке может не противоречить понижению ее (резистентности) при интравенозном введении.

И при такой постановке опытов, когда на пути следования микробов удалением селезенки создается усиленный лимфатический барьер, удается у спленэктомированных предотвратить клиническое проявление инфекции, дающей у контрольных животных смертельную бактериэмию.

Если гистологические исследования действительно покажут картину усиленного лимфатического барьера — мезентериальных желез у спленэктомированных животных, — мы будем располагать лишним убедительным доказательством в пользу высказанных нами соображений.

[1]) Спленэктомия — 4. V. 29. Заражение — 14. V. 29.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Архангельская-Левина. Нов. Хир. Арх. Т. Jmmunit. 9. 1926. 2. Barta. Zentralblatt. f. Bakteriol. Bd. 90, 1923. 3. Baskin. Zeitsch. f. Hyg. Bd. 61, 1929. 4. Blumreich u. Jocoby. Zeitsch. f. Hyg. 1898. 6. Брандсбург. Ж. Современ. Хирург. Вып. 5. 1926. 6. Брандсбург. Ж. Современ. Хирург. Т. IV, 1929. 7. Kikuth. Klin. Woch. S. 406, 1927. 8. Koose. Zentralbl. f. Bakter. (Orig.) Bd. 106, 1928. 9. Кряжимский. Нов. Хир. Арх. № 66. стр. 298. 1922 10. Meersohn. Zeitsch. f. Immunit Bd. 54, 1928. 11. Orscow, Jensen и Kobayashi. Zeitschr f. Immunit. Bd. 54, 1928. 12. Paschicis. Zeitschr f. d. ges. Exper. Mediz. Bd. 49, 1926. 13. Rubinstein и Kritschewski, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 51. Schultze. цит. по Березову. О функциях селезенки. Москва. 1925. 15. Seiffert. Klin. Woch. № 48. 1922. 16. Weicksel и Gebhardt. Zeitschr. d. ges. Exp Med. Bd. 43. 1929.

Антивирустерапия при вторичных инфекциях раковых опухолей.

М. Н. Антова (Париж).

Раковые опухоли внешних покровов или слизистых оболочек, находящихся в соприкосновении с внешним миром на известной стадии своего развития изъязвляются. Эти изъязвления становятся местом вторичных инфекций, которые часто гораздо мучительнее для больного, чем сама раковая опухоль. Распавшиеся ткани из-за плохой васкуляризации являются прекрасной средой для самых разнообразных микробов, начиная с банальных сапрофитов, сарцин, тетрагенусов, грибков и кончая инородными и анаэробными микробами.

Такого рода вторичные инфекции раковых опухолей очень часто являются препятствием, как для оперативного вмешательства, так и для применения радия. Действительно радий не только не убивает микробов, а наоборот способствует их размножению, и часто во время лечения радием наступают септические осложнения, которые уносят больного.

Борьба со вторичными инфекциями раковых опухолей является поэтому вопросом чрезвычайной важности и многочисленные попытки были уже произведены в этом направлении. Regaud и его сотрудники, Muttermilch и Vincent, применяли антисептические повязки, а также местную и общую вакцинацию. Они исходили из того взгляда, что стрептококк является всегда главным фактором инфекции и готовили вакцину из стрептококка, выделенного из раковой язвы. Эта вакцинация не дала вышеназванным авторам желаемого результата и была очень скоро ими оставлена.

Мы подошли к этому вопросу с точки зрения местной вакцинации по методу Безредка. Для этой цели исследовалась тщательным образом флора инфецированной раковой язвы, и из всех выделенных микробов, готовилась смешанная вакцина на жидкой среде. После фильтрации эта вакцина, вернее антивирус применялся в виде местных примочек на изъязвленную поверхность.

Результаты этого лечения, примененные нами на больных госпитальной клиники „*Hôtel Dieu*“ в отделении проф. Hartmann'a совместно с Фабр были изложены нами. Мы испытали указанный метод в 68 случаях раковой опухоли шейки матки и в 10 случаях рака ротовой полости.

Способ применения следующий: 10 *куб. см* фильтрата вливается во влагалище, которое затем тампонируется, фильтрат остав-

ляется в соприкосновении с инфецированной поверхностью в течение 12 часов. Вслед затем производится простое промывание теплой кипяченой водой. Уже через 48 часов выделения резко видоизменяются: исчезает тот специфический зловонный запах, который так тягостен, как для самой больной, так и для окружающих; выделения из кровянисто-серозных становятся более густыми и гнойными. Через 2—3 дня выделения уменьшаются, а через неделю часто совершенно исчезают.

Местные видоизменения, наблюдаемые при помощи маточного зеркала следующие: черный или буровато-серый налет, покрывающий поверхность изъязвленной опухоли, легко снимается и под ним видна либо зарубцевавшаяся слизистая оболочка, либо красная вегетирующая поверхность раковой опухоли. Те же явления наблюдаются при инфецированной раковой опухоли полости рта. Тут антивирус применяется в виде полосканий, при чем больной предварительно промывает ротовую полость какой-нибудь щелочной водой. Результаты и здесь оказались очень хорошими: грязно-серый налет, покрывающий раковую язву, исчезает, зловонный запах, столь тягостный для больного, лишающий его аппетита, исчезает также. Можно отметить появляющиеся иногда кровотечения из изъязвленной поверхности.

Микроскопическая картина, сопровождающая быстрое исчезновение микробов и очищение гангренозной поверхности, чрезвычайно характерна. Мазки выделений, покрывающих изъязвленные и зараженные опухоли, систематически исследовались до лечения антивируса, во время этого лечения и после него.

Выделения до применения антивируса представляют необычайное разнообразие и обилие микробиальной флоры: грам-позитивные и грам-негативные палочки, длинные питикокки, вибрионы, а в тяжелых случаях огромное количество спирилл и веретенообразных палочек Vincent'a. Все эти микробы составляют как-бы густую сеть, основу и почти единственную составную часть выделений. Форменных элементов почти не наблюдается, так как распад клеток на поверхности рака так интенсивен, что различить гистологические элементы очень трудно.

После нескольких дней применения антивируса микроскопическая картина резко меняется. Прежде всего флора становится менее разнообразной и обильной, и появляется огромное количество лейкоцитов, находящихся в стадии энергичного фагоцитоза. Почти все полинуклеары наполнены микробами, при чем в некоторых из них количество так велико, что лейкоцит лопается от малейшего прикосновения. Форма микробов вполне отчетлива, и даже способность окрашиваться по Gram'y не утеряна. Таким образом, можно проследить, что первыми сфагоцитированными микробами оказываются спириллы и веретенообразные палочки Vincent. Некоторые лейкоциты только их и содержат. Затем исчезают грам-негативные палочки, кокки, грам-позитивные палочки. Мазок, сделанный в этот период, представляет однообразную, почти монамикробиальную флору. Последний наиболее упорный микроб, чаще всего остающийся после исчезновения всех остальных микроорга-

низмов — это вытянутый в длину диплококк, окрашивающийся по Gram'y, внешним видом на мазках напоминает диплококка Fränkel'я, но в отличие от него не обладает капсулой. Растет на простых средах при вторичных пересевах; в первой же культуре нуждается в более богатой белковой или глюкозированной среде. Сохраняется без пересева в течение 2—3 месяцев на искусственных средах. Энергично свертывает молоко. Разлагает глюкозу, левулозу, лактозу, мальтозу. Не разлагает маннит.

Этот микроб по своим свойствам ближе всего подходит к диплококку Fränkel'я, от которого отличается, главным образом, нерастворимостью в желчи и значительно большей живучестью. От стрептококка этот диплококк отличается отсутствием действия на маннит и брожением на лактозированных средах.

Мы хотели в этой короткой заметке подчеркнуть механизм действия антивируса при местном применении.

1) Действие антивируса сказывается в немедленном появлении местного фагоцитоза, не связанного с образованием антител в организме.

2) Это действие вызвано факторами троякого рода: а) физически антивирус является гипертонической жидкостью, вызывающей осмоз и приток жидкости через слизистую оболочку, б) химически антивирус действует как белковое вещество и, как таковое, вызывает усиленный лейкоцитоз, и наконец в) биологически антивирус действует, как специфическое вещество, и поэтому фагоцитоз сказывается особенно интенсивно на тех именно микробах, из которых приготовлен антивирус.

3) Степень действия антивируса может быть определена по мазкам. Появление фагоцитоза и упрощение флоры, которая стремится стать мономикробиальной, служит хорошим прогностическим признаком, указывающим на скорое исчезновение вторичной инфекции.

4) Наиболее стойким микробом, часто остающимся на поверхности язвы почти в виде чистой культуры, является грам-позитивный диплококк, по своим признакам более всего приближающийся к пневмококку Fränkel'я.

ЛИТЕРАТУРА.

1. C. Regaud &, Muttermilch. C. R. Soc. Biol. T. 87. p. 1264. 2. Аитова и Фабр. — Presse Médicale No. 25, 1929; C. R. Soc. Chir. T. 55. 13. Févr. 1929; C. R. Soc. Biol. T. C. I. p. 341.

Из Пастеровского И-та. Париж.

К вопросу о противохолерной вакцинации [1])

А. М. Безредка

В течение долгого времени холерная инфекция служила об'ектом исследования всех, занимавшихся вопросами общего иммунитета. Эти исследования способствовали развитию и созданию гуморальной теории. Чтобы отразить нападки Pfeiffer и его школы, Мечников принужден был направить свои исследования на холеру. Таким образом он вскоре стал силою обстоятельств наиболее компетентным бактериологом в области холеры.

Убедившись, что новорожденных кроликов, легко заболевающих кишечной формой холеры, не удается вакцинировать против этой болезни, Мечников заключил, что и человек неспособен иммунизироваться против холеры. Совершенно бесполезно распространяться о всех перипетиях, которым подверглась проблема вакцинации, напомним только, что во всех этих попытках вопрос шел лишь о подкожной, либо о другой парентеральной иммунизации. Ни Pfeiffer, ни Мечников, не представляя себе механизма иммунизации без участия гуморальных жидкостей и фагоцитов, ни на минуту не останавливались на возможности получения иммунитета оральным путем. В результате наших исследований о вакцинации против дизентерии и тифозно-паратифозных инфекций, о которых говорилось выше, естественно было допустить, что тот же метод иммунизации мог бы быть применен и к холере. Исходя из этих соображений, мы поручили нашему сотруднику Masaki воспроизвести с холерными вибрионами опыты, которые мы проделали с бациллами Shiga и тифо-паратифозными микробами. В действительности Masaki удалось не только получить экспериментальную холеру, но и осуществить противохолерную иммунизацию оральным путем. Masaki убедился, что введение одних холерных вибрионов в пищеварительный тракт никогда не вызывает иммунитета, между тем как, если введению вибрионов предпослать введение желчи, то вырабатывается иммунитет против безусловно смертельной дозы virus'а. Изучая детально механизм этого иммунитета, Masaki удостоверился, что последний не находится в зависимости от присутствия противотел

[1]) Извлечение из книги „*Antivirusthérapie*", которая вышла из печати в издательстве **Masson et Co.** в Париже.

в крови. По всей вероятности, мы имеем дело с иммунитетом местного характера, другими словами, с иммунитетом кишек.

Эти опыты вскоре были повторены Глотовой в Институте им. Тарасевича в Москве. Этот автор констатировал, что при сенсибилизации желчью и последовательном введении вибрионов *per os* можно вызвать у кроликов холерную инфекцию на подобие той, которая наблюдается при интравенозном введении вибрионов. Таким образом, кишечник является в равной мере избирательным органом для холеры, как и для дизентерийной и тифозно-паратифозной инфекции. Далее, следовало разрешить вопрос, возможно ли иммунизировать кроликов против вибрионов *per os*. Для этой цели Глотова три дня подряд вводила *per os* 10 кроликам натощак убитых холерных вибрионов без желчи. 10 другим кроликам те же дозы вибрионов вводились вместе с желчью. Всем этим кроликам была затем введена в краевую вену уха смертельная доза живых холерных вибрионов. Эти инъекции производились с интервалами от 5 до 48 дней с момента вакцинации. Из 10 кроликов, получивших противохолерную вакцину без желчи, не выжил ни один; из 10 предварительно сенсибилизированных кроликов—один погиб от случайной причины, двое прожили от 2 до 5 дней и 7 осталось в живых.

Поиски антител—агглютининов, бактериолизинов, фиксирующих комплемент веществ, предохранительных субстанций—дали приблизительно одинаковые результаты как у сенсибилизированных, так и у несенсибилизированных желчью кроликов. Ни у одного кролика не удалось отчетливо констатировать наличие бактериолизинов; реакция фиксации комплемента во всех случаях была отрицательной. Что же касается предохранительной способности, то у тех и у других она была чрезвычайно незначительной, чтобы не сказать нулевой. На основании этих исследований автор заключает, что противохолерная вакцинация *per os* возможна при условии предварительной сенсибилизации животных желчью; что иммунитет появляется приблизительно на пятый день и держится еще на 45-ый день; и, наконец, что этот иммунитет осуществляется без участия противотел, и, следовательно, является местным иммунитетом.

Исследования такого же характера были произведены несколько позднее двумя другими русскими авторами — Горовиц-Власовой и Пирожниковой—на морских свинках. Чтобы испытать резистентность вакцинированных животных, эти авторы, желая приблизить опыт к естественным условиям, заражали их per os.

Ниже для примера приводится один из опытов. Морской свинке весом в 400 грамм вводится через желудочный зонд 2 куб. *см* бычьей желчи, затем через $^1/_2$ часа—24-часовая холерная агаровая культура. Животное погибает ночью. Данные вскрытия: тонкие кишки сильно гиперемированы и вздуты, содержимое их жидко, слегка слизисто и кровянисто; селезенка увеличена в об'еме; перитонеальный эксудат и кровь стерильны; желчный пузырь содержит чистую культуру вибрионов. Коротко говоря, мы имеем типичную картину кишечной холеры.

Для вакцинации авторы пользовались холерными вибрионами, аутолизированными в глюкозном бульоне. После предварительного раздражения желчью авторы вводили *per os* холерный аутолизат и спустя 4 дня подвергали живот

ных испытанию, вводя им в желудок сначала 1 куб *см* бычьей желчи, а затем смертельную дозу вибрионов. Вакцинированные животные остались в живых; контроли в течение 12 часов погибли от инфекции, причем в кишечнике и желчном пузыре были обнаружены вибрионы.

Сыворотка морских свинок, вакцинированных *per os*, не обладала ни агглютинирующими, ни преципитирующими, ни бактериолитическими свойствами, а также не давала реакции связывания комплемента. Авторы заключают, что противохолерный иммунитет, повидимому, кишечного происхождения.

Более близко от нас, в Лаборатории Hahn в Берлине, Engelhardt и Iyotis Chandra Ray повторили опыты противохолерной вакцинации. Как и их предшественники, Горовиц-Власова и Пирожникова, эти экспериментаторы убедились, что при выше указанных условиях морские свинки инфецируются оральным путем; далее, что посредством вакцинации per os эти животные могут приобрести противохолерный иммунитет; этот иммунитет предохраняет от заболевания при введении инфекции per os и не действителен при интравенозном или интракардиальном заражении. Коротко говоря, мы имеем дело со строго местным иммунитетом, на что уже указал наш сотрудник Masaki и все те авторы, которые экспериментировали после него. У кроликов явления протекают несколько иначе. Свежие кролики резистентны к введению в желудок массивных доз живых вирулентных микробов. После сенсибилизации желчью они постоянно дают картину типичной холерной инфекции. Интересно отметить наблюдения авторов, что вакцинации *per os* поддаются только предварительно сенсибилизированные кролики. Предметом опытов Maitra было сравнительное изучение орального и подкожного метода вакцинации. Некоторое количество кроликов получило желчную холерную вакцину *per os*, другим были произведены подкожные ин'екции убитых вибрионов. Через определенный промежуток времени (18-32 дня) этим двум сериям кроликов вводилась в вену 1-2 смертельных дозы живых вирулентных вибрионов. Кролики обеих серий выжили; однако, кролики, вакцинированные под кожу, значительно сильнее болели, чем вакцинированные *per os* . Этот автор отмечает, что количество желчной вакцины, нужной для предохранения кролика от смертельной холерной инфекции, вдвое меньше, чем количество вакцины, необходимое для предохранения человека.

Клюхин и Выгодчиков для раздражения кишечной стенки пользовались убитыми дизентерийными микробами. Результаты, полученные этими исследователями, как с точки зрения инфекции, так и вакцинации, совершенно идентичны с результатами их предшественников. Они убедились, что путем введения *per os* удается воспроизвести холерную инфекцию, лишь после предварительной сенсибилизации, и что, кроме того, иммунизация оральным путем возможна только у предварительно сенсибилизированных животных. Вот один из опытов.

Трем кроликам последовательно в течение 3 дней вводятся в желудок сначала бациллы Shiga (150, 250, 300 миллиардов), затем противохолерная вакцина (200 миллиардов). Четвертый кролик получает *per os* одну противохолерную вакцину, без дизентерийных микробов. Спустя 8 дней—4 из этих кроликов и 2 не обработанных заражаются живыми холерными вибрионами. 2 контрольных кро-

лика и кролик, получивший одну вакцину без сенсибилизатора, погибли в течение 24 часов; первые три остались в живых.

Вот другой опыт, который выявляет специфический характер иммунитета, получаемого путем введения в желудок вакцины.

Двум кроликам три дня подряд в целях сенсибилизации вводятся в желудок бациллы Shiga (80—100 миллиардов), затем для вакцинации убитые холерные вибрионы (200 миллиардов), два других кролика получают внутрь лишь одних дизентерийных микробов (80—100 миллиардов). Спустя три недели всем четырем кроликам впрыскивается смертельная доза живой культуры: в живых остаются лишь два первых кролика, два последних, получивших дизентерийные бациллы, погибают от холерной инфекции, равно как и не обработанный контрольный кролик.

На основании этих исследований, проделанных на большом количестве животных, авторы заключили, что введение внутрь противохолерной вакцины, после соответственной сенсибилизации, вызывает стойкий и строго специфичный противохолерный иммунитет.

Какова природа этого иммунитета? На основании приведенных нами опытов и по аналогии, которая существует между дизентерией и тифозной инфекцией, с одной стороны, и холерной, с другой, можно допустить, что противохолерный иммунитет локализуется главным образом, если не исключительно, в кишечной стенке. Следует напомнить, что еще в начале наших исследований одним из доводов, приводимых нами в защиту этого взгляда, являлся факт, что кишечник в течение вакцинации становится все менее и менее проходимым для вируса, введенного *per os*. Этот феномен, констатированный нами для дизентерийных и паратифозных микробов, был впоследствии подтвержден Глуховым, Соколовой и Горемыкиным для холерного вируса. Эти авторы, вводя внутрь животным холерную вакцину вместе с какао в качестве раздражителя, обнаружили через некоторое время появление в крови агглютининов и бактериолизинов. Впоследствие количество антител, естественно, уменьшается вплоть до полного исчезновения. Опыт показал, что новое введение вакцины, даже более массивное, чем первое, не сопровождается новой продукцией противотел. Следовательно, в результате вакцинации *per os* кишечная стенка стала непроходимой. Возможно, что этот же механизм положен в основу вакцинации человека против холерной инфекции.

Если противохолерный иммунитет не зависит от противотел, если он основывется на местной вакцинации, т. е. не адсорбции холерного антивируса кишечником, то нельзя ли будет получить тот же эффект с антивирусом, изолированным из тел холерных вибрионов.

Культуры холерного вибриона после 8—10 дневного пребывания в термостате при 37° фильтровались через свечу; вновь засеянный теми же вибрионами фильтрат выдерживался еще в течение 8 дней при 37° и снова фильтровался. Второй фильтрат должен был содержать холерный антивирус.

Наши опыты производились на морских свинках весом около 400 грамм. Свинкам вводилось либо под кожу, либо внутрибрюшинно или в вену 1—2 *куб. см* холерного антивируса. Спустя 24 часа в яремную вену как этих животных так и контрольных, вводилась смертельная доза живых вибрионов.

Контрольные животные погибали спустя 12—18 часов. 80% подготовленных свинок выживало без заметного заболевания. Морские свинки, которым предварительно вводился обыкновенный бульон или неспецифический антивирус, вели себя в этом опыте, как свежие животные.

В других опытах мы могли убедится, что холерный антивирус атоксичен для морской свинки; единовременное введение 20 *куб. см* не вызывает заболевания животного. При нагревании до 100—120° антивирус полностью сохраняет свои превентивные свойства. Это превентивное действие проявляется даже при введении антивируса за 12 часов до введения холерного *virus'a*. В одном из наших опытов морская свинка, которой антивирус был введен в вену за 6 часов до введения *virus'a*, перенесла смертельную дозу вибринов.

В виду той быстроты, с которой проявляется иммунитет, мало вероятно, чтобы он зависел от образования противотел в крови. Нам кажется более логичным предположение, что противохолерный иммунитет является следствием адсорбции антивируса клетками кишечной стенки.

Не безинтересно было выяснить, возможно ли путем ин'екции антивируса вызвать образования противотел в крови, хотя бы через сравнительно долгий промежуток времени. Наш сотрудник Голованов вводил серии морских свинок подкожно и в вену негретый холерный антивирус; другой серии он вводил ту же дозу антивируса, прогретого 30 минут при 120°. В качестве контроля одна серия кроликов получала холерных вибрионов, прогретых в течение часа при 60°, другая—холерных вибрионов, прогретых при 120° в течение 30 минут. Всем животным были произведены 3 ин'екции, с семидневным интервалом. Спустя 15 дней после последней ин'екции Голованов приступил к исследованию сывороток всех кроликов. Исследования касались агглютинирующих, преципитирующих, и превентивных свойств сывороток. Отметим, не входя в подробности, что противотела были найдены лишь в сыворотках кроликов, получивших вибрионы. Сыворотки кроликов, получивших как гретый, так и негретый антивирус, оказались бедными агглютининами и были совершенно лишены всяких превентивных свойств. Таким образом, действие холерного антивируса не обусловлено его антигенными свойствами. Так как антивирус представляет собою непосредственный дериват вибриона и так как, с другой стороны, действие обоих должно быть индентично—логически следует заключить, что применяемый в виде вакцины холерный вибрион действует иначе, чем антиген—производитель антител. Другими словами, иммунитет, обусловленный ин'екциями противохолерной вакцины, по всей вероятности того же порядка, что и иммунитет, получаемый при ин'екции холерного антивируса: он не находится в зависимости от действия известных в настоящее время антител, имеет местный—именно кишечный—характер.

Специфично ли превентивное свойство холерного антивируса? *A priori* , это кажется очевидным: если иммунитет, сообщаемый телами вибрионов, специфичен, то и иммунитет, получаемый от ан-

тивируса, должен быть специфичен в той же степени. Наш сотрудник Голованов пробовал в этом убедиться опытным путем. Он исследовал превентивные свойства холерного антивируса параллельно с фильтратами таких микробов, как бацилл паратифа B пнеймококк, бацилл синезеленого гноя, протей и *Bac. prodigiosus*. Было бы слишком долго приводить здесь все эти опыты. Достаточно сказать, что они в совокупности не оставляют никакого сомнения в специфичности холерного антивируса. Иногда случается, что животные, подготовленные накануне некоторыми фильтратами, в особенности фильтратом *Bac. pyocyaneus*, переносят смертельную дозу вибриона. Это выживание того же порядка, что и выживание сибиреязвенной свинки, леченной пиацианазой. Оно, конечно, не может быть идентифицировано с выживанием, получаемым от применения противосибиреязвенной вакцины, ибо этот иммунитет случаен, краткосрочен и мало стоек, следовательно, неспецифичен.

Специфичность холерного антивируса, в свое время вызывавшая сомнение, послужила также предметом недавних исследований Urbain. Напомним сначала, что наш сотрудник Berzeller показал, что введение стафилококкового антивируса в спинномозговую полость предохраняет кролика от смертельной дозы стафилококка, введенного в эту полость. Тем же методом Urbain'у удалось доказать специфичность холерного антивируса. Этот ученый констатировал чрезвычайную чувствительность кролика к введению холерных вибрионов спинномозговым путем: минимальная доза вибрионов 1/8000—1/12000 агаровой культуры достаточна, чтобы вызвать у кролика либо смерть, либо тяжелые явления менингоэнцефалита. Однако, превентивное введение спинномозговым путем 0,5 холерного антивируса предохраняет животное от дозы вибриона, убивающей контрольного кролика в 36 часов. Если подготовить кроликов спинномозговым путем неспецифичным антивирусом, а обыкновенным бульоном или, например, неспецифичным стафилококковым антивирусом, то иммунитет совершенно отсутствует: при последующем заражении холерными вибрионами через спинномозговой канал кролики погибают в три дня.

Резюмируем: холерный антивирус, введенный в спинномозговой канал, всегда предохраняет кролика от нескольких смертельных доз холерного вируса, введенных в этот канал; это превентивное действие не вызывается ни введением простого бульона, ни других антивирусов. Следовательно иммунитет, обусловленный холерным антивирусом, строго специфичен.

Таким образом, мы приходим к выводу, что активный иммунитет, вызываемый антихолерной вакциной, обусловлен непосредственным специфическим воздействием антивируса на рецептивные клетки кишечника. Как мы уже отмечали ранее, тот же механизм частично получается при так называемой пассивной иммунизации.

Чтобы подтвердить эту гипотезу, мы просили нашего сотрудника Ynouye, из Токио, предпринять серию исследований *in vivo* и *in vitro*. Уже в предварительных опытах этому исследова-

телю удалось подтвердить, что морские свинки, которые получают внутрь желчь и затем противохолерную вакцину, противостоят смертельной дозе вибрионов, свинки же, которым вводят *per os* одну вакцину без желчи, заболевают смертельной инфекцией. Установив этот факт, Ynouye перешел к опытам *in vitro*. Эти опыты, благодаря своей сложности, могут быть нами приведены только в общих чертах, Ynouye приготовил целую серию экстрактов из органов нормальных и вакцинированных кроликов. Экстракт кишечника морских свинок, активно иммунизированных против холеры, мог нейтрализовать безусловно смертельную дозу холерных вибрионов. Эта способность не может быть приписана следам сыворотки, оставшимся в органе, так как экстракт кишечника, менее богатый сывороткой, оказался активнее, нежели более богатые сывороткой экстракты печени и селезенки. Очевидно, во время вакцинации, кишечник приобретает специфические превентивные свойства которыми не обладает ни печень, ни селезенка.

Приводим наблюдения Ynouye, касающиеся способа воздействия антихолерной сыворотки. Кишечник морской свинки, первоначально подвергнутый *in vitro* воздействию бычьей желчи, а затем антихолерной сыворотки, приобретает способность предохранять морскую свинку от смертельной дозы вибрионов. Указанное свойство отсутствует в кишечном экстракте, подвергнутом воздействию противохолерной сыворотки без предварительной обработки бычьей желчью. Это наблюдение следует особо подчеркнуть, во первых потому, что оно указывает на чувствительность кишечника к антихолерной сыворотке, во вторых потому, что оно выявляет связь между процессами активной и пассивной иммунизации, которые оба имеют место в кишечной стенке.

По вопросу о применении местной вакцинации во время холерных эпидемий, мы отсылаем читателя к нашей последней работе, где собраны все главнейшие материалы по этому вопросу [1] Здесь мы процитируем один еще неизданный документ, любезно предоставленный нам Labernadie.

„Противохолерная биливакцинация, пишет нам *collega*, применяется в области *Pondichéry* по методу, практикуемому с 1925 г. По разным причинам вакцинация не применяется систематически ко всему населению, а только для предохранения окружающих больных и для иммунизации наиболее подвергаемых опасности коллективов, как органы здравоохранения и полиция (в обязанности сельской полиции в деревнях, не имеющих врачей, входят санитарные обследования жилища и удостоверения о смерти).

И с 1925 года не было ни одного случая заболевания среди персонала органов здравоохранения, прежде подвергавшихся многочисленным заболеваниям. Что касается полиции, то один случай заболевания, бывший в 1926 году, заставил даже усомниться в действительности метода. По наведенным справкам, однако, было установлено, что заболевший служащий отсутствовал во время

[1] „Etudes sur l'Immunité dans les maladies infectieuses". Masson, éd. 1929.

вакцинации. Эффективность биливакцины единодушно признается медицинским персоналом и населением. Бывали случаи, когда в зараженных местностях простые крестьяне сами просили эти „пилюли". Чтобы научно подтвердить это мнение, мы начали подробную анкету, которая будет продолжаться в течение нескольких лет. Еще несколько рано говорить о ней. Однако, вот первые результаты. С 1-го Августа до 31-го Декабря 1928 года, в течение пяти месяцев, на территории было 220 смертей из 374 установленных холерных заболеваний. С возможной быстротой в каждом очаге были биливакцинированы окружающие больного (2917 человек). Все случаи холеры наблюдались у невакцинированных, ислючая: а) 17 человек в течение вакцинации: на первый день 6 заболеваний—4 смерти; на второй день 7 заболеваний—5 смертей, на третий день 4 заболевания—3 смерти; 12 человек заболело в течение недели, которая следовала за окончанием биливакцинации (0 смертей): на первый день 5 заболеваний, на второй день 2 заболевания, на третий день 2 заболевания, на четвертый день 1 заболевание, на шестой день 1 заболевание, на седьмой день 1 заболевание".

По нашему мнению, случаи заболеваемости и смертности во время биливакцинации не представляют ничего странного, так как кишечный барьер еще не образовался. Но без сомнения, нужно поставить в заслугу биливакцинации *нулевую смертность* вакцинированных в течение первой недели и *нулевую заболеваемость* после этого срока.

ЛИТЕРАТУРА.

Besredka, A. et Golovanoff, M.—C. R. Soc. Biol., t. LXXXIX, p. 933, 1923. Golovanoff M.—C. R. Soc. Biol., t. XCI, p. 929. 1924. Golovanoff M.—Ibid., p. 1379, 1924. Golovanoff M.—C. R. Soc. Biol., t. XCII, p. 1489, 1925. Glotova E.—C. R. Soc. Biol., t. LXXXIX, p. 368, 1923. Gloukhoff, Sokolova et Goremykina. — Hygiène et Epidémiologie (russe) t. IV, p. 63, 1925. Engelhardt W. et Iyptis Chandra Rey. — Zeitschr. f. Hygiene, t. CVII, p. 663, 1927. Hahn M.—Berl. mikrobiol. Gesellschaft, 26 Okt. 1925. Horowitz-Wlassova L. et Pirojnikova E.—C. R. Soc. Biol., t. XCIV, p. 1067, 1926. Inouye, Z.--Annales Inst. Pasteur, p. 394, avril 1928. Masaki, S.—Annales Inst, Pasteur, t. XXXVI, p. 399, 1922. Masaki, S.—Annales Inst. Pasteur, t. XXXVI, 1926. Maitra, G.—Indian medic. gaz., t. LXI, 1926. Russel, A. Société des Nations. Cenève, 1927 из И-та „Robert Koch" в Берлине.

Из Пастеровского И-та. Париж.

Симптоматический карбункул и его возбудители.

М. В. Вейнберг.

Вопрос о симптоматическом карбункуле у животных был очень запутан до самого последнего времени, как и вопрос о газовой гангрене у человека. Вся история этого вопроса может быть разбита на 5 периодов.

Первый период, который можно назвать хаотическим, длился с незапамятных времен до половины XVIII века. В те времена название „карбункул" объединяло самые разнообразные заболевания рогатого скота, а с другой стороны, самый карбункул в зависимости от присоединявшихся осложнений обозначался самыми различными именами (*fièvre putride inflammatoire et gangreneuse, fièvre, putride maligne, pourprée et pestilentielle,* и т. д.).

Второй период начинается с 1782 года, когда Chabert выделил из всей этой массы заболеваний рогатого скота болезнь, которую он называл *fièvre Char.— bonneuse, charbon essentiel,* charbon symptomatique — смотря по тому, какими явлениями она выражалась.

Но научное изучение этого вопроса началось только с 1850 года, когда Rayer и Davaine выделили из целого ряда карбункулов особый вид, вызываемый сибиреязвенной палочкой и известный в России под именем сибирской язвы.

33 года спустя три французских ученых Arloing, Cornevin & Thomas (1883) выделили новый вид карбункула, которому они дали имя *chabron bactérien* в отличие от сибирской язвы (*chabron bactéridien*). Работы этих ученых показали, что этот вид карбункула вызывается особым анаэробным микробом, названным ими *Bac. Chauvei.* По их мнению, этот анаэроб является особым видом, коренным образом отличающимся от *vibrion septique,* несмотря на многие общие свойства. Эти исследователи также очень настаивали на том, что *Bac. Chauvei,* который вызывает у рогатого скота симптоматический карбункул, совершенно непатогенен для лошадей, и что в свою очередь *vibr. septique,* убивающий лошадей, не вызывает тяжелых явлений у рогатого скота.

Наконец, последний современный период богат работами, которые помогли внести много света в этот казавшийся уже вполне ясным, но в действительности еще очень темный вопрос. Таким образом, выяснилось, во первых, что симптоматический карбункул есть клинический синдром, который часто вызывается не *Bac. Chauvei,* а другими микробами, и что с другой стороны *Vbr. septique,* вопреки установившимся в науке взглядам, часто вызывает тяжелые и даже смертельные заболевания рогатого скота.

Все данные о последних работах и о наших личных исследованиях в этой области подробно изложены в работе, недавно напечатанной нами, совместно с Mihailesco в *Annales de l'Institut Pasteur* [1]). Здесь мы ограничимся несколькими наиболее демонстративными фактами.

---

[1]) Weinberg et Mihailesco. Recherches sur le chabron symptomaque et le Bac. Chauvei. Annales de l'Institut Pasteur, Novembre. 1929.

I. Симптоматический карбункул вызывается различными анаэробами.

Во-первых как мы уже упомянули раньше, из симптоматического карбункула рогатого скота очень часто удается выделить типичный *Vibr. septique.* — Как пример, достаточно указать последнюю статистику Gerlach'a и Baumann'a (1926—1928). Эти авторы изучили в 1926 г. 4 серии случаев. В 1-й серии 95 раз был найден *Bac. Chauvei*, 26 раз *Vibr. septique* и 7 раз ассоциация *Vibr. septique* и *Bac. Chauvei.* — Во 2-й серии из 82 случаев в 60 был обнаружен *Bac. Chauvei* — и в 22 — *Vibr. septique*; в 3-ей серии (20 случ.) 16 раз найден был *Bac. Chauvei* и 4 раза смесь *Bac. Chauvei* и *Vibr. septique* и, наконец, в 4 серии (7 высушенных мускулов и 15 свежих) был выделен исключительно *Bac. Chauvei.*

Те же авторы в 1927 году изучили 282 новых случая, из которых 237 были вызваны *Bac. Chauvei* и 45 *Vibr. septique*; из этой статистики ясно, что настоящий *Vibr. septique* вызывает симптоматический карбункул, представляющий все классические симптомы этой болезни в одной пятой случаев, а иногда даже в одной трети.

Кроме того, известно много случаев, когда эта болезнь рогатого скота была вызвана одним только *Bac. perfringens.* — Подобные случаи наблюдались Zwick'ом, Wagner'ом, Karmann'ом, Ziegfried'ом, Scott'ом и Seelmann'ом, Spiegel'ем и Warringholtz'ом и Rassfeld'ом.—Мы также выделили *Bac. perfringens* из высушенных мускулов 4 быков, больных симптоматическим карбункулом; мускулы были присланы из Днепропетровска нашим коллегой В. Ф. Исполатовым.

Bac. oedematicus, вызывающий у человека треть случаев газовой гангрены, способен вызывать и изучаемую нами болезнь. Это наблюдение было сделано Mc. Ewen'ом (1 сл.), Scott'ом (6 случ.) Нам также удалось выделить 3 раза этот микроб из высушенных мускулов австралийского барана, 2 раза из материала, присланного из Германии и из одного высушенного мускула, присланного нам В. Ф. Исполатовым.

Известны также случаи, где были найдены ассоциации указанных анаэробов между собой, а также с *Bac. sporogenes* или *Bac. tertius.* Упомянем также, что несколько лет тому назад в материале, взятом Aynaud от случая симптоматического карбункула барана, мы обнаружили один лишь *Bac. fallax.*

Так как все эти анаэробы и их ассоциации были найдены у больных животных, представлявших одинаковую клиническую картину, то ясно, что симптоматический карбункул есть клинический синдром, вызываемый различными анаэробами, а вовсе не одним строго специфичным микробом.

II. Новые данные о положении Bac. Chauvei в системе анаэробов.

Со времени работ Arloing, Cornevin и Thomas большинство бактериологов считают *Bac. Chauvei* совершенно самостоятельным видом, несмотря на многие свойства очень сближавшие его с *Vibr. septique.* Авторы основывали свое убеждение на разли

чии этих микробов как с морфологической, так и с биологической точки зрения.

Однако, оказалось, что ни один дифференциальный признак не имеет абсолютного значения. Так, напр. крупные клостридии и инволюционные формы, которые очень часто встречаются в культурах *Bac. Chauvei*, можно также найти и в культурах *Vibr. septique*. Известно также, что настоящий *Vibr. septique* может, как и *Bac. Chauvei*, — располагаться изолированно, по одиночке на поверхности печени морских свинок. Как мы указываем в последней работе, сделанной нами совместно с Mihailesco, мы наблюдали эту особенность у 6 из 10 исследованных нами штаммов. А с другой стороны, один из штаммов группы *Bac. Chauvei*, который представлял все классические свойства *Bac. Chauvei* и агглютинировался исключительно сывороткой анти-*Bac. Chauvei*, располагался в брюшной полости свинки в виде длинных волокон.

Что касается искусственных сред, то следует отметить, что эти микробы отличаются формой своих колоний в глубоком агаре и в молоке Trozzi, и что действительно *Bac. Chauvei* плохо растет в сахарном агаре, даже когда последний содержит только 2% глюкозы. Однако, некоторые авторы показали, что *Bac. Chauvei* хорошо растет и в сахарном агаре после прибавления сыворотки к этой среде (Goss и Scott, Uchimura, Sobernheim, Gerlach и Baumann).

Rottgardt, после Ruppert'a, предложил дифференцировать эти два вида анаэробов по их отношению к молоку, к которому прибавлены маленькие кусочки мяса, прокипяченные три раза в воде. В этой среде *Vibr. septique* образует губчатый медленно распадающийся сгусток, тогда как *Bac. Chauvei* образует мягкий сплошной прилипающий к стенкам пробирки сгусток, над которым выступает небольшое количество сыворотки. Это особенно ясно заметно, если, как мы это делали в наших опытах с Mihailesco, поместить засеянную *Bac. Chauvei* пробирку в наклонном положении.

Исследовав с помощью этого метода более 50 штаммов *Bac. Chauvei* и 25 штаммов *Vibr. septique*, мы пришли к заключению, что хотя молоко Trozzi и дает иногда ценные указания, но все же оно не может считаться абсолютным критерием для дифференциальной диагностики *Bac. Chauvei*.

Ферментация углеводов. Scott, а затем Zeissler и Rassfeld, а также и Jungheer нашли, что *Vibr. septique* разлагает салицин и не разлагает сахарозу, и что напротив, *Bac. Chauvei* не разлагает салицина и разлагает сахарозу. Из наших работ, однако, ясно следует, что и на этом дифференциальном признаке нельзя основываться, чтобы с достоверностью определить виды анаэробов. Надо иметь в виду и то, что среди очень большого числа штаммов одного и того же вида, всегда встречаются исключения из общего правила.

Реакция агглютинации. В 1900 г. Leclainche и Vallée нашли, что сыворотка анти-*Bac. Chauvei*, агглютинирующая соответствующий микроб 1:30000 агглютинирует *Vibr. septique* только в разведении 1:10. К таким же результатам пришли и многие

другие исследователи. Однако, из работ некоторых бактериологов (Kojima, Zeller, Wagener, Scott, Wolters и Dehmel), видно, что есть штаммы *Bac. Chauvei*, которые агглютинируются сывороткой анти-*Vibr. septique* даже в больших разведениях.

В виду того, что противоречивые результаты, полученные этими авторами, могли зависеть от того, что они работали с сывороткой анти-*Vibr. septique*, приготовленной только против одного вида этого микроба, тогда как по недавним исследованиям нашего сотрудника Davesne *Vibr. septique* имеет по крайней мере шесть различных серологических типов, мы решили, в сотрудничестве с Mihailesco, Davesne и Sauchez, проверить эти результаты. Для этого мы поставили опыты со всеми штаммами *Bac. Chauvei*, которые были нам присланы со всех частей света и с 6 сыворотками анти-*Vibr. septique*, соответствующими 6 различным типам этого микроба. В то же время все эти микробы, а также 25 штаммов *Vibr. septique* были исследованы 3 сыворотками анти-*Bac. Chauvei*.

Эти опыты позволили придти к заключению, что существуют штаммы *Bac. Chauvei*, которые обладают всеми свойствами, характерными для этого вида и которые в то же время агглютинируются 1:100 — 1:2000 одной из сывороток приготовленных против типичного штамма.

Реакции фиксации комплемента и преципитации. Также противоречивы результаты различных авторов, исследовавших специфическую фиксацию комплемента при симптоматическом карбункуле. Эти опыты были снова повторены в нашей лаборатории, причем в качестве антигена мы брали промытые и затем прогретые в течение 1 часа при 60° бульонные культуры *Vibr. septique* и *Bac. Chauvei*, а сыворотки мы добывали от кроликов, иммунизированных рядом впрыскиваний этого антигена. Были поставлены опыты и с другим антигеном, приготовленным по Nicolle из микробов, обработанных после промывки смесью алкоголя и эфира. Результаты получились следующие: если принять известные меры предосторожности, т.-е. употреблять сыворотку, разведенную по крайней мере в 50 раз, то обе сыворотки и анти-*Vibr. septique* и анти-*Bac. Chauvei*, дают положительную реакцию, как с антигеном *Vibr. septique*, так и антигеном *Bac. Chauvei*.

Таким образом, противоречивые результаты, полученные другими авторами, объясняются тем, что они в опытах с гетерогенными антигенами брали слишком большую дозу исследуемой сыворотки.

Следует также отметить недавние опыты Rottgardt, который, изучая реакцию преципитации, получил аналогичные результаты. Желая установить, можно ли применить к изучению *Bac. Chauvei* реакцию *Ascoli*, он приготовил экстракты органов животных, погибших от инфекции *Bac. Chauvei* или *Vibr. septique*. Каждый из приготовленных таким образом антигенов дал ясную преципитацию, как с сывороткой анти-*Bac. Chauvei*, так и с сывороткой анти-*Vibr. septique*, тогда как с сыворотками, приготовленными против других микробов, неизменно получались отрицательные результаты.

Таким образом, опыты, проделанные с реакцией преципитации, ясно обнаруживают тесное сродство изучаемых анаэробов.

Но, конечно, истинным критерием для дифференциации видов патогенных микробов является полная нейтрализация соответствующей антитоксической или антиинфекционной сывороткой. Понятно, что в этом направлении было проделано громадное количество опытов, но и здесь полученные результаты весьма противоречивы.

Так как наша лаборатория обладает очень активной сывороткой анти-*Vibr. septique*, являющейся одновременно и антитоксической (1 : 1000) и антимикробной (1 : 100.000—1 : 200 000), мы решили проверить ее действие на большом числе (около 70) штаммов *Bac. Chauvei*, которые, по мнению ученых различных частей света, любезно предоставивших их в наше распоряжение, являются классическими представителями этого вида. В результате оказалось, 1) что известное число микробов, присланных как *Bac. Chauvei*, оказались типичными *Vibr. septique* и 2) что большинство других штаммов, по морфологическим и биологическим признакам соответствующих классическому описанию *Bac. Chauvei*, было нейтрализовано сывороткой анти-*Vibr. septique*.

Изучивши со всех точек зрения многочисленные и весьма различного происхождения штаммы *Bac. Chauvei*, мы приходим к заключению, что классический тип *Bac. Chauvei*, представляющий все характерные дифференциальные признаки, отличающие его от классического *Vibr. septique*, встречается очень редко. Чаще всего встречаются штаммы, отличающиеся друг от друга в большей или меньшей степени по морфологическим, биологическим или иммунологическим признакам. Изучая большое количество штаммов, выделенных от животных с характерными клиническими явлениями симптоматического карбункула, мы находим целую серию переходных видов между *Vibr. septique* и *Bac. Chauvei*, которые, однако, как мы это видели в вышеописанных опытах реакции фиксации комплемента и преципитации, еще не потеряли окончательно связи с видом, от которого они происходят. Таким образом мы присутствуем при медленной эволюции *Vibr. septique* в *Bac. Chauvei*, индивидуализация которого не вполне закончена.

Работы, сделанные в этом направлении в нашей лаборатории, имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Известно, что превентивная вакцинация аггрессинами *Bac. Chauvei* дала уже и дает прекрасные практические результаты. Мы думаем, что результаты будут еще лучше, когда станут вакцинировать не только против *Bac. Chauvei*, но и против анаэробов, возбудителей газовой гангрены, способных вызывать и классическую форму симптоматического карбункула. Но если полимикробная вакцинация сможет оказать большие услуги в борьбе с интересующей нас болезнью, то гораздо большую пользу принесет лечение уже больных животных смесью сывороток, приготовленных против карбункула и газовой гангрены. Нет никакого сомнения, что сравнительно большой процент неудач, наблюдавшийся до сих пор при лечении, вызван тем, что эта болезнь часто вызывается не *Bac. Chauvei* а другими анаэробами или же их ассоциацией с *Bac. Chauvei*.

Из Ленинградского Бактериологического Института имени Пастера.

К биологии сыпно-тифозного *virus'a* в период падения эпидемической волны [1]).

Ив. Гах, Л. Базилевская, М. Кроль и С. Лейтман.

I. Введение.

Одному из нас при изучении с помощью точного вариационно-статистического метода температурных кривых многих сотен морских свинок, зараженных 17-ью различными штаммами сыпно-тифозного *virus'a*, удалось показать, что средняя продолжительность инкубационного и лихорадочного периодов, а также средняя сила лихорадочного приступа у животных, относящихся к некоторым штаммам, представляет заметные различия по сравнению с большинством других, — и что особенности эти должны быть поставлены в прямую связь с необычными биологическими свойствами данного штамма (Гах 1, 2).

Этот факт, наряду с данными, которые могут быть получены при более внимательном изучении особенностей некоторых сыпно-тифозных эпидемий, позволяют сделать предположение, что и на характер последних — в частности на их тяжесть — быть может, влияют особенности штамма *resp.* штаммов сыпно-тифозного *virus'a*, вызывающих данную эпидемию (Гах).

Насколько нам известно, до настоящего времени вопрос о связи между биологией *virus'a* и течением сыпно-тифозных эпидемий не был подвергнут более подробному экспериментальному изучению, однако Гаху и Лебединскому удалось показать, что штаммы сыпно-тифозного *virus'a*, полученные ими из вшей в 3-х очагах в период полного отсутствия сколько-нибудь ясных заболеваний, обнаруживали ясно ослабленную вирулентность по отношению к морским свинкам (ср. Rocha-Lima, Гах). В настоящей работе сделана попытка изучить с помощью экспериментального метода некоторые черты биологической характеристики сыпно-тифозного *virus'a* в 3-х других очагах, во время вспышек, представлявших с эпидемиологической точки зрения определенные особенности.

II. Материал и общая методика.

Материал для наших опытов был получен из трех сыпно-тифозных эндемических очагов, в которых в течение нескольких

[1]) Доклад на II-ом Всероссийском Съезде Микробиологов 30/I-1920 г.

месяцев наблюдались небольшие вспышки. Заболеваемость до нашей работы учитывалась в них с помощью одного только клинического метода; при этом оказалось, что, несмотря на довольно широкое, иногда, территориальное распространение инфекции, число клинически ясных форм в них не превышало 60 — 134-х. В каждом из очагов было поражено только очень небольшое число населенных пунктов, причем и в этих последних заболевания не выходили за пределы определенных семейств и — что особенно характерно — в самих пораженных семьях, при наличии нескольких членов, ранее неболевших сыпным тифом, заболевали, как правило, только один — два человека.

Нам кажутся особенно демонстративными в этом отношении эндемический очаг и вспышка в одном из городов С.-З. Области. Имевшие в нем место в течение декабря 1928 — апреля 1929 г.г. 134 заболевания были разбросаны по всей почти территории, причем пораженной оказалась 101 квартира; из этого числа в 86-ти квартирах было по одному заболеванию, в 7-ми — по два, в 5-ти — по три, в 2-х — по пяти и только в одной — восемь. Из пораженных частных семейств только четыре дали повторные заболевания, — пораженные же 4 дома ночлега в общем дали 15 заболеваний при максимуме в пять заболеваний в двух из них.

Очень сходную картину мы наблюдали и в сельских очагах. Так, при развитии вспышки в нескольких деревнях, насчитывавших в общем 166 самостоятельных хозяйств, пораженными оказалось только 22, причем в 14-ти наблюдалось по одному — два заболевания.

Интересно, что в некоторых других местностях — близких к этим атипичным очагам и также эндемичным по сыпному тифу — в это же время наблюдались вспышки, которые хоть и не выходили, обычно, за пределы 1 — 2-х деревень, однако внутри последних протекали совершенно типично (ср. Гах, Гах и Лебединский).

Нам казалось, что описанные эпидемиологические особенности наших очагов — совершенно независимо от того, в какой мере верны приведенные данные о заболеваемости, неучитывавшие возможности существования клинически атипичных форм сыпного тифа — могли бы зависеть от двух факторов: от наличия среди населения большого числа переболевших и иммунных к сыпному тифу субъектов [1]) или же от особенностей находящегося в этих очагах сыпно-тифозного *virus'a*.

Нами была сделана попытка получить хотя бы ориентировочные данные о прежней заболеваемости в очагах. С этой целью в одном из них, в деревенских условиях, был произведен опрос 840 человек по поводу тифозного заболевания в прошлом у них самих или у членов их семейств. Последний вопрос задавался с целью выяснить число лиц, происходящих из семейств, где был сыпной тиф и, возможно, проделавших легкие атипичные заболевания в период, когда другие члены семьи болели обычным сыпным тифом. В результате, из общего числа опрошенных, только 243 могли отметить тифозное заболевание в прошлом у себя или в своей семье, остальные же 597—категорически отрицали как то, так и другое.

Мы не думаем, конечно, чтобы на данных опроса можно было бы базировать те или иные решающие выводы, однако, нам все же кажется, что полученные нами сведения, давали право не усматривать основную причину незначительной заболеваемости

[1] Хотя в последние годы и доказано, что повторные заболевания сыпным тифом у человека не представляют особенной редкости (ср., напр., Плетнев), однако наличность иммунитета у большинства переболевших едва ли может подлежать сомнению.

(*resp.* значительной распространенности атипичных форм) в иммунитете населения. Тем более, что в этом последнем отношении три изученных очага не представляли резких отличий от некоторых других местностей, где вспышки — незначительные по размерам — все-таки протекали типично. Этим самым, нам кажется, сделалось допустимым предположение, что описанные особенности очагов, возможно, стоят в связи с особенностями самого сыпно-тифозного *virus'a*. В процессе дальнейшей работы мы попытались получить в указанных условиях с помощью экспериментального метода некоторые данные, которые, нам казалось, могли бы послужить к биологической характеристике последнего в интересующем нас направлении. С этой целью нами изучалась распространенность сыпно-тифозных вшей среди населения очагов и отношение ее к заболеваемости населения, — заражаемость вшей в экспериментальных условиях, а также заражаемость морских свинок при прививке человеческого материала. Попутно мы постарались осветить вопрос о наличии в очагах атипичных форм сыпного тифа. Все полученные штаммы сыпно-тифозного *virus'a* были подвергнуты затем более подробному изучению.

В качестве основного метода для суждения о наличии в том или ином материале сыпно-тифозного *virus'a* мы пользовались прививкой морским свинкам с целью вызвать у животных экспериментальное заболевание.

Наличие экспериментального сыпного тифа устанавливалось обычным путем на основании характерной температурной кривой, типичных паталого-гистологических изменений, а также успешных пассажей при полном отсутствии бактериальных инфекций (ср. Кронтовский и Гах, Гах). В этой работе, как и в некоторых предыдущих, мы обращали внимание на возможность появления у сыпно-тифозных морских свинок ослабленного лихорадочного приступа, полагая, что и ослабленные температурные кривые циклического типа являются достаточно доказательными (Nicolle, Гах, Otto и Munter, Кронтовский и Гах, Гах и Лебединский и др.). Обращено было также внимание и на возможность появления у свинок „скрытой инфекции" в смысле Nicoll'я.

При изучении вопроса о зараженности вшей в очагах мы собирали их с одежды больных, реконвалесцентов, а также лиц, бывших в соприкосновении с последними. В этих случаях мы невсегда имели возможность удостовериться, что все отобранные вши являются платяными. Более тщательный отбор вшей производился для опытов экспериментального заражения, в которые поступали только несомненно платяные вши (Hase, Rocha-Lima и Sikora, Павловский), снятые со здоровых субъектов.

Для экспериментального заражения вшей мы кормили их в течение 3-х дней, по одному часу в день на сыпно-тифозных больных в разгар заболевания. В дальнейшем вши содержались при температуре 25° и кормились по одному часу в день на здоровом человеке, ранее переболевшем сыпным тифом (Rocha-Lima). Мы считали более удобным пользоваться для обеих этих целей не обычным ящичком Sikora, а, нам кажется, более простым прибором (рис. 1). Последний состоит из отрезка толстостенной стеклянной трубки размерам 30×50 мм., с отвороченными с одного конца краями, к которым с помощью менделеевской замазки прикрепляется соответствующей величины кусочек мельничной шелковой сетки [1]. В прибор, с другой стороны закрытый хорошо пригнанной корковой пробкой, нами помещался кусочек шерстяной материи, на котором жили 20—30 вшей. Для кормления два прибора вставлялись в кожаный браслет, с помощью которого фикси-

[1] В этой части работы мы постоянно пользовались советами и указаниями глубокоуважаемого Евгения Никаноровича Павловского, которому считаем своим приятным долгом принести искреннюю благодарность.

вались на внутренней поверхности предплечья человека(рис. 1). Нам кажется, что описанный прибор, помимо своей дешевизны, имеет еще и то преимущество, что он легко доступен чистке и стерилизации, которая иногда бывает необходима (ср., напр., Hase).

Вши выживали в указанных условиях в течение 3-х — 4-х недель, причем самки ежедневно откладывали значительное количество яиц. Прививка морским свинкам производилась через 6 — 7 дней после окончания кормления на больном (соответственно — через 9 — 10 дней после его начала).

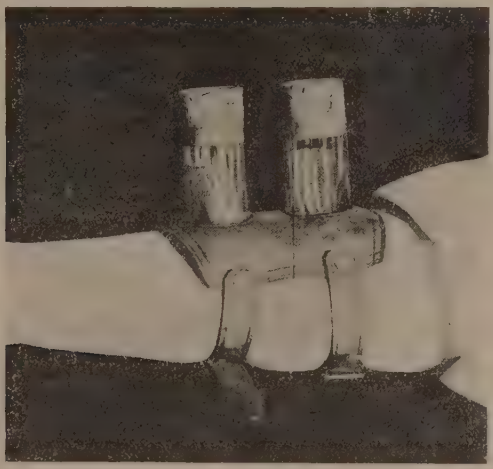


Рис. 1. (См. текст).

Одной части морских свинок были привиты вши, снятые с самих больных и с окружающих, другой — экспериментально зараженные. В первом случае, в деревенской обстановке они прививались целиком в виде взвеси в 1-м—2-х куб. см. физиологического раствора. Вши, экспериментально зараженные, подвергались препаровке, причем прививался, как правило, один кишечник. Все прививки вшей производились подкожно с целью уменьшить шансы на вторичную инфекцию бактериального характера.

Для прививки от человека мы, чаще всего, пользовались кровью, но в нескольких случаях — благодаря любезности М. Д. Тушинского и Б. Н. Котляренко — мы получили возможность применить для этого костный мозг, полученный путем пункции грудины. Для прививки от трупа применялась взвесь из продолговатого мозга, взятого через 12 — 24 часа после смерти. При изучении вопроса об атипичных формах сыпного тифа мы пользовались прививкой крови и костного мозга больных или же прививкой вшей, снятых с реконвалесцента.

Всего для настоящей работы нами употреблено 178 морских свинок, из которых 115 были использованы для пассажей.

III. Результаты

1. *Распространенность сыпно-тифозных вшей* была изучена нами, главным образом, в одном из сельских очагов, характеристика которого приведена выше.

В зависимости от величины вшей применялась шелковая сетка №№ 1 или же 51.

В одном случае были привиты 2-м морским свинкам 13 вшей, снятых с сыпно-тифозного больного на 10 — 11-ый день болезни. В первой генерации у морской свинки № 1446 наблюдалось сыпно-тифозное заболевание, сопровождавшееся ослабленным лихорадочным приступом циклического типа. Путем пассажей полученный штамм (*У*) был проведен еще в 2-х генерациях, причем у 2-х (из 4-х) пассажных свинок наблюдался такой же ослабленный приступ.

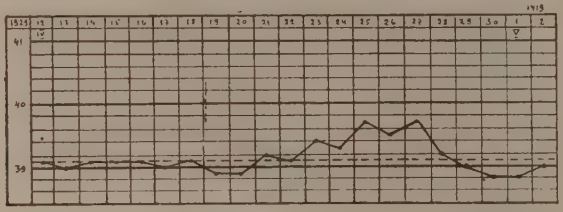


Рис. 2. Температурная кривая морской свинки № 1419 (BKI_1). Ослабленный лихорадочный приступ циклического типа [1].

В органах морской свинки № 1475, относящейся ко 2-й генерации штамма и подвергнутой паталого-гистологическому исследованию, были обнаружены характерные изменения.

В четырех семьях нами были взяты вши с реконвалесцентов. Во всех случаях еще через 2 — 5 недель после выздоровления они оказались зараженными сыпно-тифозным *virus'ом*, несмотря на то, что среди других членов семьи не было отмечено ни одного сколько-нибудь подозрительного заболевания ни за истекшее время, ни в течение последующего 3—6 недельного наблюдения (ср. Гах и Лебединский). У 4-х из 6-ти привитых свинок мы наблюдали циклический лихорадочный приступ; в одном случае *virus* был проведен еще в одной генерации, в другой — в 3-х. У заболевших животных, помимо температурной кривой, можно было доказать наличие характерных паталого-гистологических изменений.

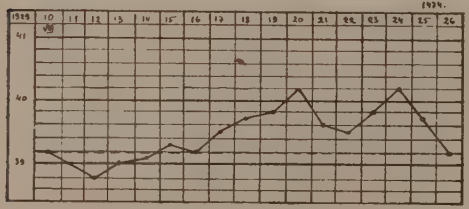


Рис. 3. Температурная кривая морской свинки № 1474 (T_2). Циклическийлих орадочный приступ несколько ослабленный.

В шести пораженных семьях нами были сняты вши со здоровых и неболевших субъектов через 2 — 5 недель после последнего выздоровления *resp.* смерти. Как правило, для прививки приготовлялась одна общая взвесь из всех вшей, снятых в данной семье, а затем каждой из 2 — 3-х морских свинок впрыскивалось количество, соответствующее 2 — 12-ти насекомым.

[1] Пунктиром показан наивысший уровень нормальной температуры у животного.

В результате, в 3-х случаях, у 4-х из 12-ти свинок, привитых вшами, снятыми с окружающих, мы наблюдали несомненное сыпно-тифозное заболевание, установленное обычным путем. Два штамма сыпно-тифозного *virus'a* (ВКІ и Г) были проведены через 1 пассаж, один — через два. У четырех пассажных животных наблюдалось заболевание ослабленного типа, сыпно-тифозная природа которого могла быть установлена с достаточной убедительностью на основании циклической температурной кривой и типичных паталого-гистологических изменений. Для иллюстрации приводим температурные кривые относящихся к этой категории наших опытов морских свинок №№ 1419 и 1474 (рис. 2 и 3), у которых наблюдался хотя и ослабленный, но достаточно характерный лихорадочный приступ циклического типа.

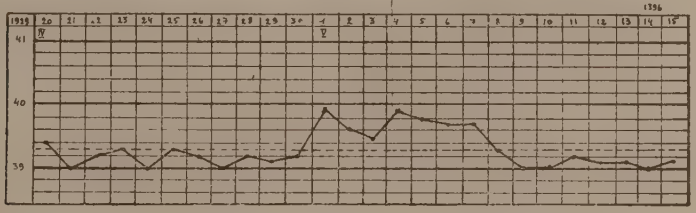


Рис. 4. Температурная кривая морской свинки № 1396 (ВШІ2). Лихорадочный приступ ослабленного типа

Таким образом, в результате опытов этой группы, нам удалось доказать присутствие сыпно-тифозных вшей не только на больных *resp.* реконвалесцентах, но также и на здоровых и, повидимому, неиммунных „носителях". Штаммы сыпно-тифозного *virus'a*, полученные в случаях успешных прививок, вызывали у морских свинок только ослабленное заболевание. Нужно также отметить, что прививаемость всех штаммов представлялась ясно пониженной как в первой, так и в последующих генерациях, причем из 37-ми привитых свинок клинически положительный результат дали только 12 (у 19-ти наблюдалась сомнительная температурная кривая).

2. *Экспериментальное заражение вшей на больных* проведено нами в 3-х сериях опытов. В 2-х сериях вши были привиты морским свинкам через 9 дней после первого кормления и в одной — через 10, — причем каждому животному была впрыснута взвесь из кишечника 2 — 6 вшей. В результате, в одной серии опытов, две свинки остались здоровы, у третьей же появилось очень легкое лихорадочное заболевание (рис. 4), которое при дальнейшем изучении оказалось ослабленной формой сыпного типа. Полученный штамм *virus'a* был проведен затем в 3-х генерациях, причем во 2-ой, у морской свинки № 1411, наблюдался типичный лихорадочный приступ, наступивший однако только после 20-дневной инкубации. В 3-ей генерации у морской свинки № 1430, после такой же длинной инкубации, опять наблюдался лихорадочный

приступ несколько ослабленного типа (рис. 5). В 4-ой генерации температурная кривая оказалась еще более ослабленной.

В другой серии опытов так же точно только у свинки № 1403 — одной из 3-х привитых — наблюдалось сыпно-тифозное заболевание, и то ясно ослабленное; в дальнейшем *virus* был проведен еще через две генерации, причем у 2-х из 4-х пассажных животных наблюдался лихорадочный приступ ослабленного типа. У животных обеих этих серий без труда удавалось установить характерные паталого-гистологические изменения, главным образом, в виде очаговых некрозов в стенке прекапилляров.

Прививка вшей 3-ей серии дала совершенно отрицательный результат.

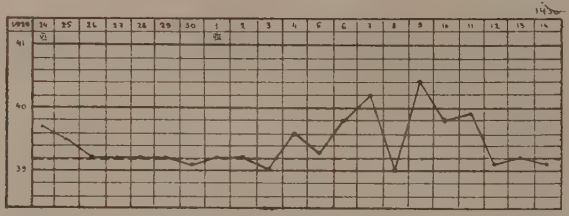


Рис. 5. Температурная кривая морской свинки № 1430 (ВШШз). Циклический лихорадочный приступ, несколько ослабленного типа.

Таким образом, при прививке девяти морским свинкам вшей, подвергнутых предварительному экспериментальному кормлению на сыпно-тифозных больных, нам только у 2-х удалось получить заболевание. При пассажных прививках циклическая температурная кривая наблюдалась у 6-ти животных (из 12-ти), — причем, только в виде исключения у них имел место типичный лихорадочный приступ, чаще же наблюдалось легкое заболевание с ясно ослабленной температурной кривой.

3. *Заражение морских свинок человеческим материалом.* В течение 2-х последних лет нами было заражено 22 морских свинки кровью 8-ми сыпно-тифозных больных, 10 — костным мозгом 5-ти больных и 10 — головным мозгом 2-х сыпно-тифозных трупов. Как указано выше, для получения костного мозга производилась пункция грудины (М. Д. Тушинский и Б. Н. Котлярenко); для прививки мы пользовались, чаще всего, первыми 0,15 — 1-м куб. см жидкости, которая насасывалась с помощью шприца. Как это показали специальные исследования Тушинского и Котлярского, последняя, напоминая по внешнему виду лейкемическую кровь, содержала в себе громадное количество клеток костного мозга.

В результате этих прививок в 7-ми случаях животные остались клинически совершенно здоровыми, — в 3-х других у части свинок наблюдался ослабленный лихорадочный приступ, и наконец, только в 5-ти (головной мозг трупа Б, кровь больных *Шб.* и *Х.* и костный мозг больных *Кл.* и *Д.*) у части привитых животных мы

получили типичную температурную кривую. Паталого-гистологическое исследование и пассажи позволили убедиться, что у всех заболевших животных последних 2-х групп мы имели дело с экспериментальным сыпным тифом.

Из 5-ти штаммов, давших типичную температурную кривую в 1-ой генерации, только 3 (*2Б*, *Кл* и *Х*) давали подобные же кривые у большей или меньшей части морских свинок в дальнейшем: другие 2 уже в ближайшей генерации обнаружили склонность к ослаблению (рис. 6 и 7) и, начиная с 3 — 4-ой, вызывали только

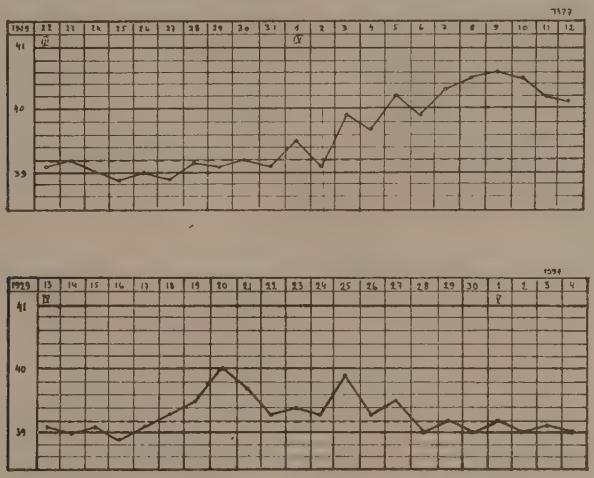


Рис. 6 и 7. Температурные кривые морских свинок №№ 1377 ($Д_1$) и 1397 ($Д_2$). Резко выраженный лихорадочный приступ у первой и ослабленный — у второй (см. текст).

резко ослабленные приступы. Три штамма, давшие легкий приступ в 1-ой генерации (*2Е*, *Кк* и *Ц*), сохранили эту особенность и при дальнейших пассажах в течение 2-х — 14-ти генераций (*Гах 2*).

Из штаммов *2Б*, *Кл* и *Х*, только *Кл* не отличался сколько нибудь резко от обычных, однако и для него, в течение всех проделанных до сих пор 27-ми пассажей является характерным некоторое удлинение инкубационного периода у заболевших морских свинок (10,442 ± 0541 дня против 8,360 ± 0124 дня у типичных штаммов [1]), при мало отличающейся от типичных средней продолжительности лихорадочного приступа и средней силы последнего (соответственно 10,102 ± 0,150 дня и у типичных) 0,794° ± 0,012° и 9,267 ± 0,485 дня и 0,795° ± 0,043 у *Кл*.

Штамм *2Б* давал периодически колебания силы лихорадочного приступа, ранее описанные одним из нас (Гах 2).

[1] В этом случае, как и в других подобных, существование характерных для данного штамма различий устанавливалось по принятой в вариационной статистике формуле $\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m^2_1 - m^2_2}} > 3$ (Филипченко, Johannsen).

Совершенно необычным представлялся штамм *X*, полученный нами в одном из сельских эндемических очагов и проведенный в 7-ми генерациях на 25-ти морских свинках. Вызвавши типичный лихорадочный приступ у одной из двух свинок, относящихся к 1-ой генерации, и у обоих животных 2-ой генерации, в дальнейшем он давал подобные приступы только в виде редкого исключения (рис. 8); у подавляющего же большинства животных мы наблюдали резко ослабленные температурные кривые, совершенно неотличимые от нормальных. Характерным для штамма *X* являлось также то обстоятельство, что во всех случаях, когда имел место циклический лихорадочный приступ, средняя сила его не падала ниже 0,516°, чаще же равнялась 0,7° или даже 1° (рис. 9), что, в общем, совпадает с данными, характеризующими типичные штаммы. Путем пассажей удалось показать, что у ряда свинок имели место заболевания типа „скрытой инфекции" (см. рисс. 8 и 10).

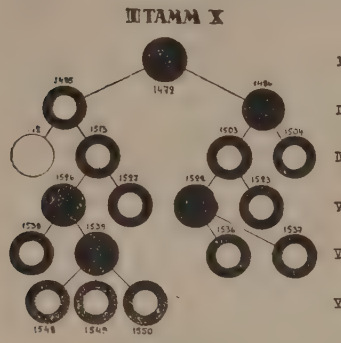


Рис. 8. Схема пассажей штамма *X*. Сплошь черные кружки соответствуют свинкам, давшим типичный лихорадочный приступ, наполовину черные — животным, обнаружившим ослабленное заболевание или „скрытую инфекцию". Свинка № 1512 (пустой кружок) погибла от случайной причины.

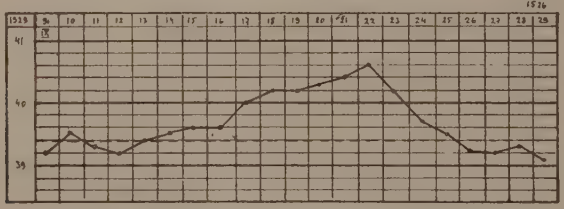


Рис. 9. Температурная кривая морской свинки № 1526 ♂(X_5). Пример типичных лихорадочных приступов у свинок штамма *X*.

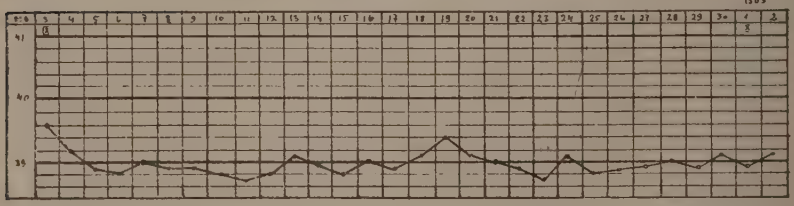
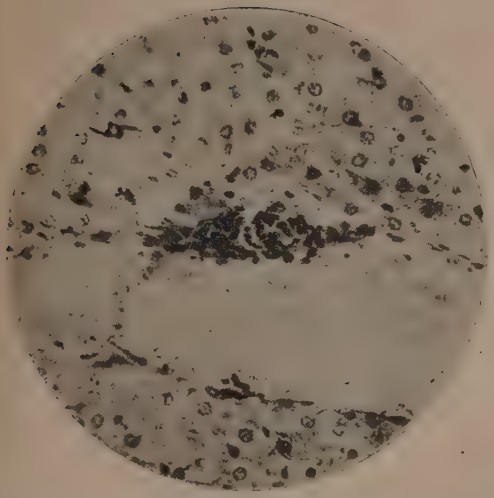
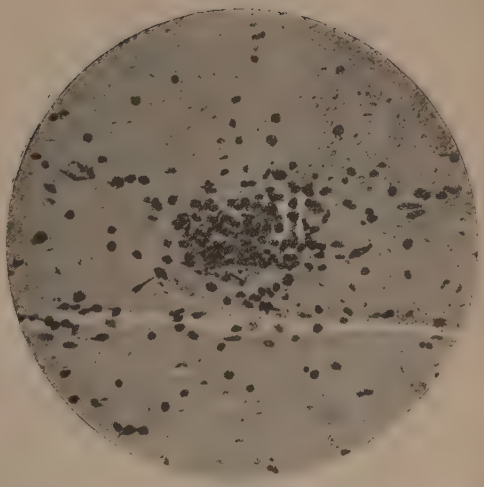


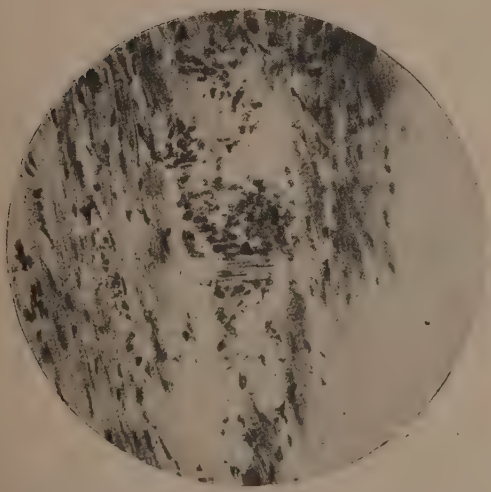
Рис. 10. Температурная кривая морской свинки № 1503 (X_4), проделавшей скрытую инфекцию. См. текст и схему (рис. 8).



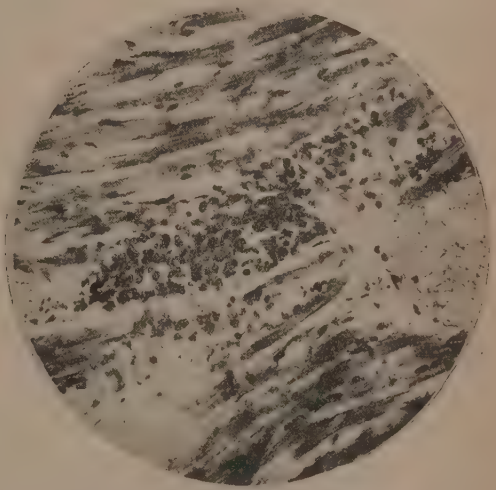
Микрофотография 1. Очаговое поражение в прекапилляре печени морской свинки № 1485 (X_3).



Микрофотография 3. Типичный сыпно-тифозный „узелок" в стволе большого мозга морской свинки № 1457 ($Ц_1$).



Микрофотография 2. Хорошо выраженный сыпно-тифозный „узелок" в миокарде морской свинки № 1471 (X_2). Эксцентрично лежит затромбированный капилляр послуживший исходным пунктом для развития „узелка".



Микрофотография 4. Резко выраженный сыпно-тифозный „узелок" в миокарде морской свинки № 1451 ($Ж_2$).

У всех 3-х исследованных пассажных морских свинок штамма *X* нами были обнаружены в различных органах характерные паталого-гистологические изменения, которые, хотя и были несколько ослаблены, но по существу представлялись совершенно типичными (микрофотографии 1-ая и 2-ая).

Таким образом, в опытах этой группы при прививке морским свинкам человеческого сыпно-тифозного материала положительный результат наблюдался только в половине случаев, и все полученные штаммы сыпно-тифозного *virus'a*, кроме одного, представлялись в том или ином отношении атипичными.

4. Специальные опыты, в которых мы старались изучить вопрос о существовании в описанных очагах *легких атипичных форм сыпного тифа*, не могли быть поставлены достаточно широко, однако они все-таки дали, по нашему мнению, определенные результаты. В этой части работы нами был привит морским свинкам материал, полученный от 2-х подозрительных больных и 3-х реконвалесцентов.

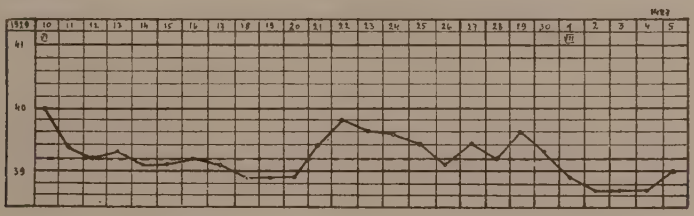


Рис. 11. Температурная кривая морской свинки № 1427 (*Ж*2). Ослабленный лихорадочный приступ циклического типа.

В 2-х случаях дело шло о нетипичных заболеваниях у детей 8—10-летнего возраста, в 1-м — у 13-летнего, и в 2-х — у взрослых, которые все протекали очень легко, без сыпи и имели 3—8-дневную продолжительность. От больных мы брали для прививки кровь или костный мозг, у одного из реконвалесцентов — костный мозг через два дня после окончания легкой инфекции, от 2-х других — вшей, снятых приблизительно через 2 недели после окончания 3-х и 7-мидневного заболевания. В последнем случае из вшей, принадлежащих обоим реконвалесцентам, была приготовлена одна общая взвесь и привита двум морским свинкам.

В результате всех этих прививок мы три раза получили у зараженных животных несомненный экспериментальный сыпной тиф.

В одном случае дело шло о прививке крови 8-милетнего ребенка, взятой во время 7-мидневного легкого заболевания за 18—20 час. до падения температуры [1].

Полученный штамм Ц был проведен нами через 3 генерации и постоянно давал ослабленные лихорадочные приступы циклического типа. В органах 2-х исследованных морских свинок этого штамма (1-ой и 2-ой генерации) были обнаружены характерные паталогогистологические изменения, примером которых может служить микрофотография 3.

Такой же точно положительный результат дала прививка вшей, снятых с двух реконвалесцентов, проделавших 3—7-дневное

[1] Кровь дала реакцию Weil-Felix'a только в разведении 1:100.

лихорадочное заболевание. Соответствующий штамм (*Ж*) был проведен в 3-х генерациях на 6-ти морских свинках, причем у 3-х животных наблюдался циклический лихорадочный приступ ослабленного типа. Примером полученных температурных кривых может служить рис. 11. В органах 2-х исследованных морских свинок штамма Ж были обнаружены характерные паталого-гистологические изменения; для примера приводим микрофотографию № 4.

Положительный результат был нами также получен и при прививке костного мозга реконвалесцента после очень легкого 8-миднев-ного заболевания (с отрицательной реакцией *Weil-Felix*'а даже в разведении 1:50). Соответствующий штамм (*Кк*) был проведен в 3-х генерациях на 6-ти морских свинках. Как и в приводимой температурной кривой (рис. 12), у животных штамма *Кк* лихорадочный приступ по силе своей приближался к типичным, давая среднее повышение температуры в 0,516°—0,867°. В органах морской свинки № 1372, которая одна была подвергнута паталого-гистологическому исследованию, была обнаружена типичная картина, главным образом, в виде очаговых некрозов с последующей клеточной инфильтрацией, — преимущественно в прекапиллярах печени.

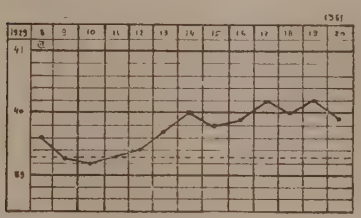


Рис. 12. Температурная кривая морской свинки № 1372 (*Кк*$_2$). См. текст.

Опыты этой последней группы позволяют думать, что в изученных нами очагах, наряду с ясно выраженными заболеваниями, встречались также не только у детей, но и у взрослых атипичные формы сыпного тифа.

На основании эпидемиологического изучения многих населенных пунктов, входящих в состав одного из очагов, мы полагаем, что число атипичных форм сыпного тифа в нем не представлялось значительным. Заболевания подобного рода наблюдались иногда в пораженных семьях наряду с типичными и по частоте своей, повидимому, уступали последним. Ни разу нам не удавалось установить связь атипичных форм с приобретенным иммунитетом в результате ранее бывшего у данного субъекта сыпно-тифозного заболевания.

Изучение атипичных форм в 2-х других очагах нами по чисто внешним причинам не производилось.

IV. Обсуждение и выводы.

В результате настоящей работы удалось установить ряд фактов, которые, нам кажется, с достаточной определенностью характеризуют некоторые стороны биологии сыпно-тифозного *virus*'а в изученных очагах.

Изучая распространенность сыпно-тифозных вшей в естественных условиях, мы могли показать, что окружающие боль-

ного или реконвалесцента неиммунные субъекты нередко являлись „носителями" зараженных вшей, без того чтобы у них в течение длительного наблюдения могли быть обнаружены сколько-нибудь ясные признаки сыпно-тифозного заболевания (ср. Гах и Лебединский).

Вопрос о наличии у таких лиц „скрытой инфекции" (ср. Ramsine) по чисто внешним причинам не был изучен, — точно также не мог быть подвергнут более подробному изучению и вопрос о частоте атипичных форм в наших очагах, — однако на основании данных, полученных в нескольких изученных с этой точки зрения семьях (см. выше), мы считаем возможным высказать предположение, что в наших очагах, вероятно, не всегда существовал полный параллелизм между распространенностью зараженных вшей и заболеваемостью. В доступной нам литературе нет указаний по поводу распространенности зараженных вшей при типичных эпидемиях, и поэтому мы не можем судить, в какой мере указанное несоответствие характерно для наших очагов. Нам кажется однако, что, совершенно независимо от этого, та необычайно ничтожная частота, с какой встречались в указанных условиях типичные заболевания (несмотря на значительную распространенность сыпно-тифозных вшей), позволяет думать, что в изученных очагах сыпно-тифозный *virus* обнаруживал ясно ослабленную вирулентность по отношении к человеку. Этот вывод, нам кажется, подтверждается также ранее отмеченным фактом, что в некоторых территориально близких к нашим очагам местностях существовали типичные вспышки, хотя в отношении иммуности населения и общих условий существования все очаги находились, примерно, в одинаковых условиях.

Данные, говорящие в пользу ясного ослабления *virus'a* в изученных очагах, были получены нами и в других частях настоящей работы. Так, в опытах экспериментального заражения вшей на больном человеке оказалось, что в этих условиях в дальнейшем присутствие *virus'a* во вшах может быть доказано далеко не всегда. Мы не считаем возможным отнести неудачу значительной части этих опытов за счет каких либо методических нарушений: нам кажется, что, как методика кормления вшей, так и выбранная нами методика доказательства присутствия сыпно-тифозного *virus'a* — в виде прививки морским свинкам — является вполне надежной. Мы полагаем, поэтому, что значительная часть наших вшей оказалась совершенно неспособной вызвать заболевание морских свинок, только благодаря тому, что в указанных условиях биология сыпно-тифозного *virus'a*, находившегося в крови больного человека, представлялась измененной: он либо — в значительной части случаев — вовсе не заражал вшей, либо — даже заразивши — оказывался до такой степени ослабленным, что, будучи затем введен в организм морской свинки, не мог вызвать заболевание животного. Эти данные находят известную аналогию в описанной в последнее время Барыкиным и его сотрудниками пониженной заражаемости вшей методом клизм

по Weigl'ю и совершенно не соответствует, напр., данным Rocha-Lima, который в опытах аналогичных нашим, во время вспышек сыпного тифа в 1916—17 г.г. мог вызвать у морской свинки типичное заболевание с помощью прививки кишечника одной единственной вши.

В опытах заражения морских свинок человеческим материалом мы только в 8-ми случаях из 15-ти получили положительный результат. Одним из нас в течение ряда лет в других условиях было произведено 17 прививок человеческого сыпно-тифозного материала морским свинкам, причем в 16-ти случаях—с положительным результатом, и только в одном — с отрицательным. Результаты настоящей работы при сравнении их с только что изложенными, нам кажется, не могут быть объяснены какими либо случайными причинами: мы относим их за счет характеристики самого *virus'a*, толкуя, как доказательство его ослабления.

У значительной части заболевших морских свинок, привитых самым разнообразным материалом — сыпно-тифозными вшами (взятыми в очагах и зараженными экспериментально) кровью и костным мозгом больных, или, наконец, головным мозгом трупов — мы, чаще всего, наблюдали инфекцию, сопровождавшуюся резко ослабленным лихорадочным приступом. Заболевания эти представлялись совершенно характерными для шести штаммов и встречались то, как правило, у всех животных, — то только в определенных генерациях.

Нам кажется, что значительный интерес представляет наш штамм X, который будучи проведен в 7-ми генерациях на морских свинках, давал типичные заболевания только у незначительной части животных, в то время, как у подавляющего большинства из них температурная кривая была неотличима от нормальной; при этом значительная часть свинок последней группы проделала несомненную „скрытую инфекцию" в смысле Nicoll'я. Такой штамм, насколько нам известно, до настоящего времени не был описан.

Повидимому, в различные периоды эпидемии, относительное число атипичных штаммов сыпно-тифозного *virus'a*, получаемых у морских свинок, бывает различным. При 6-ти заражениях, проведенных одним из нас во время последней пандемии (1920 — 21 гг.), было получено шесть типичных штаммов *virus'a*. В период постепенного падения эпидемической волны (1922 — 26 гг.) в результате 11-ти прививок было получено десять штаммов, из которых типичными оказались только четыре и атипичными—шесть. Результаты прививок, относящихся к настоящей работе, как по числу неудач, так и по частоте атипичных штаммов, значительно отличаются даже от данных 1922 — 26 г.г. Мы склонны видеть интересную черту биологической характеристики сыпно-тифозного *virus'a* в изученных нами условиях в этой тенденции вызывать у экспериментально зараженных животных необычно легкие заболевания—то сплошь, то чередуя их с типичными (ср. Гах, Гах и Лебединский).

Мы не думаем, чтобы факты, доказывающие, что в изученных нами условиях сыпно-тифозный *virus* обнаруживал несомненные признаки ослабления своей вирулентности по отношению к человеку и экспериментально заражаемым животным, были бы достаточными для более широких обобщающих выводов, однако, сопоставляя эти факты с результатами прежних исследований (Rocha—Lima, Гах, Гах и Лебединский), считаем вполне возможным, что между измененной биологией сыпно-тифозного *virus'a* и необычным течением вспышек в изученных нами эндемических очагах, быть может, существовала в той или иной мере прямая зависимость.

Нам кажется также, что факты, изложенные в настоящей работе, позволяют думать, что в одном и том же очаге, иногда могут существовать различные штаммы сыпно-тифозного *virus'a*, которые, по крайней мере, в экспериментальных условиях—оказываются не вполне идентичными по своей природе (ср. Webster—Topley).

Литература.

Барыкин, Захаров, Компанеец и Барыкина. Zentralbl. f. Bakteriol. I Abt. Orig. Bd. 112. S. 25. 1929. — Гах. 1) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 104. S. 337. 1925, 2) Докл. на I-м Всерос. Съезде Микробиол. 27/V. 1928. 3) Гигиена и Эпидем. 1929. № 11. стр. 31. — Гах и Лебединский. Микроб. журн. т. 9. стр. 305. 1929. — Hase. Ein Beitrag zur Biologie der Kleiderlaus. Berlin 1915. — Кронтовский и Гах. 1) Докл. в Укр. Ак. Наук 8/VII. 1921. 2) Arch f. experim. Zellforsch. Bd 3. S. 129. 1926. — Nicolle. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. T. 14. p. 149. 1925 - Otto и Munter. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 104. S. 408. 1925. — Павловский. 1) Вши Москва. 1920. 2) Насекомые и заразные болезни человека. Москва 1928. 3). Труды Конф. по Сыпному Тифу. Ленингр. 1920. стр. 8. — Плетнев. Сыпной тиф. Москва. 1922. — Ramsine. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. T. 18. p. 247. 1929. — Rocha-Lima и Sikora Handb. d. biol. Arbeitsmeth. von Abderhalden. Abt. 12. T. 1. Lfr. 183. S. 769. 1925. — Sikora. Zentralbl. f. Bakter. I Abt. Orig. Bd. 76. s. 523. 1915. — Topley. Seuchenbekaempfung. Bd. 6. S. S. 128 и 223. 1929.—Тушинский и Котляренко. Терап. Архив. т. 7. Вып. 6. 1930. Webster. Journ. of exp. medicine v. 38 p. 33. 1923. — Weigl. Beitr. z. Klin. d. Infectionskr. Bd. 8, S. 303. 1919.

Из Бактериологической Лаборатории Харьков. Медиц. Института.

К вопросу об обмене у микробов.

(Опыт сравнительного изучения обмена азот-содержащих веществ у тифозной и кишечной палочек).

Д. П. Гринев и Е. Е. Рубан.

Всякий инфекционный процесс есть результат взаимодействия двух величин: микроорганизма с одной стороны и макроорганизма с другой. Отсюда, понять инфекционный процесс с тем, чтобы затем на него воздействовать нужным образом, возможно, лишь изучив и поняв функции обмена того и другого. Изучение различных сторон обмена при различных инфекционных процессах и при тех или иных условиях его у высшего организма ведется уже давно в клиниках и отчасти в лабораториях при экспериментальной инфекции. Изучение обмена у микроорганизмов до сих пор еще недостаточно полно и всесторонне охвачено Микробиологической лабораторией: слишком обширна тема и слишком разнообразны и сложны условия опыта.

Обмен веществ у микроорганизмов можно изучать в двух направлениях: во-первых, определяются те вещества, которые могут быть использованы микробом при росте их на точно определенных, по возможности простых средах и устанавливается количественная скала потребления этих веществ, их взаимной замены и кривая их усвоения. Этот путь старый, испытанный, давший микробиологии много ценных данных. По этому пути идет в настоящее время Braun и его сотрудники (Pesch, Masckr и другие). Есть и другой путь — это определение тех продуктов распада усвояемых микробом веществ, которые накапливаются в среде сложного состава. Количественный учет их по времени и по массе. Это путь аналогичный до некоторой степени физиологическому методу определения обмена у высших животных и человека и по их выделению. И тот и другой путь имеют свой *raison d'être*. Обмен азота у микроорганизмов наиболее сложный и наиболее трудный для изучения, ибо нет еще в нашем распоряжении тех химико-аналитических методов, которыми мы могли бы точно и удобно в небольших объемах определять количественно продукты распада белка и следить за их превращением. Сложен и мало известен еще состав и самого объекта разложения белка. А между тем, этот именно обмен азота у микробов, или точнее сложных азот-содержащих веществ, для понимания инфекционного процесса у высшего живот-

ного организма как раз наиболее необходимо должен быть нами изучен.

В нижеследующем мы попытались подойти хотя бы к некоторому уяснению этого вопроса, в самых общих границах его. Так как инфекционный процесс разыгрывается в сложных биохимических условиях, результат которых сводится не к синтезу веществ, а к их распаду, то мы остановились в нашей попытке на изучении продуктов распада сложных веществ. Поэтому, в качестве исходной среды для роста исследуемых нами микроорганизмов мы остановились на мясо-пептонном бульоне. Так как вся суть нашего исследования сводится к получению сравнительных данных, то для соблюдения одинаковости условий опыта бульон готовился как для самого опыта, так и для контроля на дестиллированной воде, из одной и той же банки мясного экстракта Liebich'a и одного и того же пептона Witte, при соблюдении строго тождественных манипуляций.

В качестве объектов наших наблюдений мы выбрали кишечную палочку и тифозную, как микроорганизмов по своим биохимическим свойствам взаимно противоположных. Кроме того, эти два микроба имеют большой интерес, как представители самых распространенных заболеваний (*coli*-бациллозы, брюшной тиф), они пышно и быстро росли на выбранной нами среде. Для исключения влияния расовых особенностей микробов мы взяли их по шесть штаммов, предварительно проверив их культуральные, серологические и биохимические свойства.

Для учета азотного обмена у названных микроорганизмов мы воспользовались теми изменениями среды, которые определяются белковыми реакциями Адамкевича, Миллона, биуретовой и ксанто-протеиновой. Эти реакции были выбраны потому, что они являются цветными и допускают поэтому их количественный учет путем колориметрии. С другой стороны, эти реакции дают до некоторой степени возможность ориентации в наличии или отсутствии некоторых групп сложной белковой молекулы. Так, биуретовая реакция указывает на присутствие в среде пептонов и полипептидов, Миллонова — на группу тирозина; реакция Адамкевича обусловливается нахождением в молекуле белка триптофана, связанного с другими аминокислотами, ксантопротеиновая реакция — результат наличия в той же молекуле белка ароматических колец и зависит, таким образом, от присутствия в среде фенил-аланина, тирозина, триптофана.

Количественное определение указанных групп производилось нами путем приравнивания окраски опытной пробирки с контрольной, принимаемой при вычислении за единицу или 100%. Таким образом наши величины не представляют собой абсолютных единиц измерения, а лишь относительные, указывающие во сколько раз или процентов больше или меньше данного вещества, определяемого той или иной реакцией, находится в опытной среде по сравнению с контрольной. Обычно бралось два ряда пробирок для опыта и контроля. В каждую из них приливалось убывающее количество опытного и контрольного бульона, возрастающее количество дестиллированной воды и в одинаковых количествах реактив. Как опытный бульон, на котором рос микроорганизм, так и контрольный, предварительно фильтровались. Для ясности приводим схему постановки определений.

№№ пробирок / Материал	1	2	3	4	5	6	7
Исслед. вещество . . .	1,0	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05
Дестил. вода	1,0	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	1,95
Реактив	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

При учете отмечалось совпадение оттенков окраски смеси в различных разведениях при сравнении опытного бульона с контрольным. Самый опыт определения производился через четырехдневные промежутки. Как схема опытов, так и промежутки времени учета были выработаны после целого ряда предварительных пробных постановок. Реакция биуретовая ставилась для большей четкости наслоением реактива и определялась степенью окрашиваемости кольца. Ксантопротеиновая реакция ставилась по несколько иной схеме: контрольный и опытный бульон сначала осаждался двойным количеством 10% раствора трихлоруксусной кислоты, затем фильтровался и фильтрат опытного бульона колориметрировался затем с разведенным контролем.

Результаты наших исследований, направленных к выяснению влияния роста взятых нами штаммов микроорганизмов на азотсодержащие вещества питательной среды, сводятся к нижеследующим таблицам; из них первая характеризует отношение к среде кишечной палочки, а вторая — тифозной.

Просматривая эту таблицу, мы видим, что кишечная палочка при своем росте на сложных азот-содержащих веществах разлагает их, используя те группы белковой молекулы, которые определяются реакциями биуретовой, миллоновой, Адамкевича и ксантопротеиновой. Разложение это идет в сторону уменьшения всех этих групп. Наиболее резко и в наибольшей степени подвергаются распаду пептоны и полипептиды, характеризуемые биуретовой реакцией. Эти группы белковых соединений используются кишечной палочкой до 60% своего состава. За пептонами и полипептидами по силе своего разложения идут вещества, определяемые реакцией миллоновой, ксантопротеиновой и Адамкевича. Уменьшение этих веществ дает уже в среднем более низкую цифру: 25 — 40% своего первоначального состава. Все штаммы, взятые нами для исследования, дают довольно однообразную картину изменений определяемых нами веществ и легко могут быть поэтому сведены в некоторую среднюю кривую, обобщающую характеристику влияния изучаемых микроорганизмов на среду. Для кишечной палочки в отношении азот-содержащих веществ по времени и по реакциям предлагаются нижеследующие средние кривые этих изменений.

Из них мы видим, что изменения азотистых составных частей питательной среды, определяемых реакцией Адамкевича, начинаются уже с первых суток роста, достигают своего максимума на 4-й день и до 12 дня держатся почти в одних границах. С этого времени кривая постепенно поднимается и к 28-му дню приходит к уровню нормы.

Кривая изменений веществ, определяемых биуретовой реакцией, характеризуется падением ее. Изменения эти круто насту-

Табл. № 1.

Штаммы \ Дни	Количество содержащих веществ, определяемых реакциями.								
	2	4	8	12	16	20	24	28	32
				I. Адамкевича в %.					
Штамм № 1	75	75	75	75	75	75	75	100	100
„ № 2	75	75	75	60	75	100	100	100	100
„ № 3	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 4	100	75	60	60	60	60	100	100	100
„ № 5	75	75	60	75	75	75	100	100	100
„ № 6	100	75	100	100	100	100	100	100	100
				II. Биуретовая в %.					
Штамм № 1	100	100	66	66	50	50	40	40	40
„ № 2	100	100	50	50	50	50	66	40	40
„ № 3	100	66	50	40	40	40	40	40	40
„ № 4	100	100	50	66	40	40	40	40	40
„ № 5	100	100	66	40	40	40	40	40	40
„ № 6	100	100	50	50	50	40	40	40	40
				III. Миллонова в %.					
Штамм № 1	100	100	75	75	60	75	75	75	75
„ № 2	100	100	75	75	30	30	30	30	30
„ № 3	100	100	75	75	75	75	60	75	75
„ № 4	100	75	60	75	75	75	60	75	75
„ № 5	100	100	75	75	75	75	75	75	75
„ № 6	100	100	75	75	75	75	75	75	75
				IV Ксантопротеиновая в %.					
Штамм № 1	100	93	78	78	78	93	100	100	100
„ № 2	100	100	100	71	43	30	30	30	30
„ № 3	100	71	57	71	100	100	100	100	100
„ № 4	100	100	100	100	93	63	71	85	85
„ № 5	85	71	64	68	71	68	68	68	68
„ № 6	100	93	93	85	85	85	93	93	93
Контроль (чистый бульон)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

пают с 4-го дня роста. В первые два дня роста кривая совпадает с контролем. Своего максимума падения она достигает на 28-й день и продолжает оставаться таковой и дальше.

Вещества, характеризующиеся Миллоновой реакцией, начинают уменьшаться также с 4-го дня роста кишечной палочки. Кривая этих изменений падает, достигает своего максимума на 16-й день и держится в этих границах до 24-го дня. С этого дня она начинает слегка подниматься. Что касается кривой от ксантопротеиновой реакции, то она также падает уже со второго дня роста, достигает своего максимума к 20-му дню и с некоторыми колебаниями слегка поднимается в дальнейшем.

Таким образом, разложение азот-содержащих веществ кишечной палочкой начинается с первых дней ее роста. Наибольшей степени оно достигает в промежуток времени между 16 и 24 днями. Первыми подвергаются разложению те группы белка, которые характеризуются реакциями Адамкевича и ксантопротеиновой, т.-е. группы триптофана, тирозина, фенил-аланина. Пептоны и полипептиды кишечной палочкой начинают использоваться уже позднее. Так как вещества, определяемые реакцией Адамкевича, т.-е. группа триптофана, связанная с другими аминокислотами, с 24 — 28 дня приходят в своем количественном отношении к норме, а пептоны и полипептиды к этому времени достигают наивысшего разложения (потеря 60%), то очевидно, увеличение группы триптофана, связанной с другими аминокислотами, происходит из полипептидов среды.

Ясно поэтому, что кишечная палочка свой обмен азота производит прежде всего за счет осколков белка более глубокого распада и лишь затем, исчерпав, повидимому, запас первых, переходит к использованию азота более сложных веществ — пептонов и полипептидов. Группами, наиболее усваиваемыми ею, являются группы триптофана и тирозина. Перейдем теперь к обмену азота у тифозной палочки. Дадим, как и раньше, общую цифровую сводку изменений белковых веществ среды, вызываемых ею.

При общем обзоре приведенной таблицы сразу же бросается в глаза, что тифозные палочки почти не изменяют содержания в среде веществ, определяемых реакциями Адамкевича и Миллона. Они остаются у большинства штаммов во все время роста в пределах нормы. Только штамм № 2 дает в первые 8 дней уменьшение содержания белковых групп, определяемых реакцией Адамкевича. Остальные штаммы уменьшают эти вещества только в первые сутки роста или даже совсем не изменяют их количеств. Тоже и с содержанием веществ, определяемых реакцией Миллона, где также только один штамм более или менее заметно уменьшает содержание этих веществ (штамм № 4). Таким образом, группы тирозина и триптофана, связанного с другими аминокислотами, тифозной палочкой при своем росте используются лишь самое короткое время в начале роста, или даже совсем не затрагиваются.

Уже более резко сказывается влияние тифозной палочки на пептоны и полипептиды, т.-е. на вещества, определяемые биуретовой реакцией. Некоторые штаммы уменьшают содержание их до

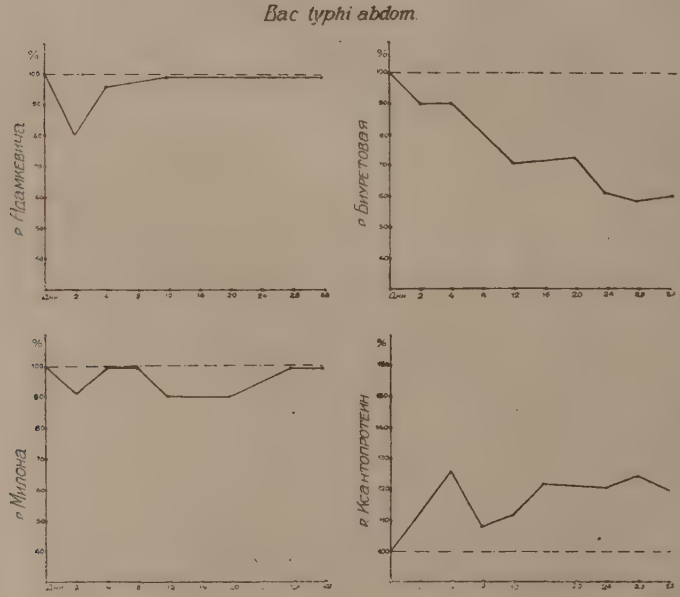
Табл. № 2.

Исследуемые штаммы	Количество в % азот-содержащих веществ по дням.								
	2	4	8	12	16	20	24	28	32
Реакция Адамкевича в %.									
Штамм № 1	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 2	75	75	75	100	100	100	100	100	100
„ № 3	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 4	75	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 5	75	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 6	75	100	100	100	100	100	100	100	100
Биуретовая реакция в %.									
Штамм № 1	100	100	66	66	100	100	66	40	40
„ № 2	100	100	100	66	50	50	50	40	40
„ № 3	100	100	66	100	100	100	100	100	100
„ № 4	50	50	50	50	40	40	40	40	40
„ № 5	100	100	100	100	100	100	50	100	100
„ № 6	100	100	100	50	50	50	66	40	40
Миллонова реакция в %.									
Штамм № 1	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 2	100	100	100	100	75	75	100	100	100
„ № 3	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 4	75	100	100	75	75	75	75	100	100
„ № 5	100	100	100	100	100	100	100	100	100
„ № 6	75	100	100	75	100	100	100	100	100
Ксантопротеиновая реакция в %.									
Штамм № 1	100	100	100	100	142	142	121	142	164
„ № 2	142	157	100	100	100	121	114	100	100
„ № 3	121	118	100	135	135	135	142	142	100
„ № 4	100	135	114	114	110	114	107	100	100
„ № 5	100	130	130	130	157	143	130	143	143
„ № 6	114	114	114	107	114	114	130	130	114
Контроль	100	100	100	100	100	100	100	100	100

50 — 40% первоначального количества. Наибольшее изменение в среде происходит за счет веществ, определяемых реакцией ксантопротеиновой, т.-е. групп фенил-аланина и триптофана. Содержание их в среде при росте тифозной палочки увеличивается постоянно и у всех штаммов.

Сведение всех этих данных в некоторую среднюю кривую дает нам и здесь наглядное представление о ходе обмена азот-содержащих веществ у тифозной палочки по времени и по массе.

Из этих кривых видно, что только первые сутки роста тифозной палочки кривая содержания веществ, определяемых реакцией Адамкевича, отчасти Миллона, несколько падает, а затем она



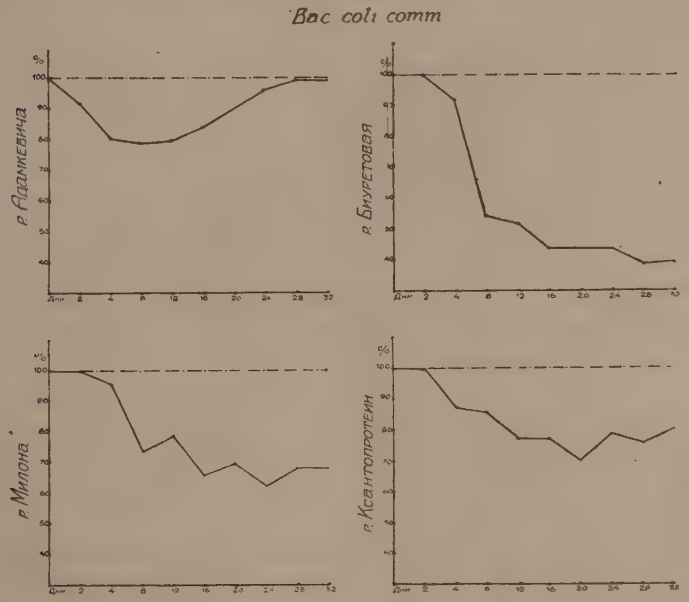
почти совпадает с прямой контроля. Только в отношении веществ, определяемых Миллоновой реакцией, кривая носит несколько ломанный характер с прогибом в промежуток времени между 12 и 20 днями.

Что касается пептонов и полипептидов, определяемых реакцией биурета, то средняя кривая этих изменений начинает падать уже с первого дня роста, и в последующие дни это падение постепенно нарастает. Резкую кривую нарастания дают вещества, определяемые ксантопротеиновой реакцией. Уже в первые 4 дня роста тифозной палочки эта кривая круто поднимается и, давая провал на 8-й день, к 20 дню достигает своего максимума. С этого дня она опять несколько падает, но линии контроля далеко не достигает.

Таким образом, тифозная палочка живет главным образом за счет сложных белковых соединений: полипептидов и пептонов.

Свой обмен азота ведет в направлении преимущественно ароматических колец белковой молекулы, освобождая из нее группы фенил-аланина и триптофана. Дальнейшее разложение этих групп тифозной палочкой, повидимому, или совсем не производится или ведется лишь в очень ограниченном количестве.

Если теперь мы сравним обмен азота у этих двух крайних представителей кишечных микроорганизмов между собою, то средние кривые этого обмена разнятся как по своей форме, так и по величине своей амплитуды. В общем кривые содержания всех веществ, определяемых примененными в опыте реакциями, у кишечной палочки выражены более резко, чем у тифозной. Далее, кривые



обмена у кишечной палочки характеризуются падением их в отношении содержания всех веществ, определяемых всеми реакциями, в то время как у тифозной палочки такое падение кривой наблюдается лишь в отношении полипептидов и пептонов (биуретовая реакция), да и то в меньшей степени.

Кривая изменений, характеризующихся реакцией ксантопротеиновой, у тифозной палочки возрастает, а у кишечной обратно — падает. Что касается веществ, определяемых реакциями Милона и Адамкевича, то у тифозной палочки они почти не изменяются в своем содержании, а у кишечной — падают.

Таким образом, совершая свой обмен азота, кишечная палочка при росте на средах, содержащих пептон, разлагает азот содержащие вещества более энергично, чем тифозная палочка. При своем росте кишечная палочка использует скорее менее сложные соединения бѣлковой молекулы, чем тифозная, которая живет за

счет главным образом сложно построенной молекулы. Кишечная палочка дает более глубокие продукты распада белка, чем тифозная, доводящая этот распад лишь до более сложных осколков белка.

Повидимому, и самый удар в белковую молекулу происходит у названных микроорганизмов в различные части белковой молекулы. Без сомнения у тифозной палочки этот удар направлен в сторону ароматических колец белка.

Полученные нами выводы и положения еще раз указывают нам на глубокие биохимические и биологические различия названных двух представителей микробов кишечной группы. Они во многом подтверждаются уже давно известными данными микробиологии. Так, кишечная палочка дает, как известно, реакцию на индол, а тифозная нет. Кишечная палочка хорошо растет и дает все свойственные ей реакции на синтетических солевых средах, содержащих один лишь триптофан, в качестве источника азотистого питания (*Acklin*) и т. п. Полученные нами данные, таким образом, биохимически уясняют нам паразитизм тифозной палочки и сапрофитизм кишечной. Они же дают нам некоторый намек на сущность патогенного влияния на организм взятых нами в опыт микроорганизмов.

Циклические осколки белковой молекулы, на которые разбивает ее тифозный микроорганизм, обладают более сильным ядовитым действием, чем остатки жирного ряда или продукты более глубокого распада белка, получающиеся при росте кишечной палочки.

Выводы.

1. Изучение обмена веществ у микроорганизмов представляет большое значение для понимания инфекционного процесса вообще.

2. Кишечная и тифозная палочки при своем росте различно влияют на азот — содержащие вещества среды.

3. Кишечная палочка в общем сильнее изменяет эти вещества.

4. Кишечная палочка уменьшает содержание всех азотистых соединений среды, определяемых примененными в опыте реакциями, в то время как тифозная уменьшает содержание пептонов и полипептидов, увеличивает содержание групп фенил-аланина и триптофана.

5. Кишечная палочка живет за счет более глубоких продуктов распада белка нежели тифозная палочка.

6. Обмен азота у названных двух представителей кишечной группы микробов указывает на глубокое различие биологических процессов, которые совершаются у них и ими самими в среде, где они живут.

ЛИТЕРАТУРА:

Braun. Centr. f. Bact. Bd 93, 183, Klin. Woch. 1824. 1922, Centr. f. Bact. 86, 196 — 380, Bioch. Ztschr. Bd 131, 126 — 273. Centr. f. Bact. Bd. 101, 283. **Pesch und Masckr.** Münch. M. W. 501, 1928, Klin. Woch. 401, 1928.

Из I-го Украин. Сан.-Бакт. Института им. И. И. Мечникова.

К вопросу о природе брюшнотифозного токсина и антитоксина.

В. С. Деркач и Т. Ф. Фесенко

Во взгляде на природу брюшнотифозного токсина единого мнения исследователей не существует.

Большинство авторов рассматривает токсические субстанции тифозных культур как эндотоксин. Pfeiffer, Wolff-Eisner, Kraus и Stenitzer и др. считают, что тифозные культуры содержат, как эндотоксин, так и экзотоксин. Напротив Chantemesse, Aronson допускают существование у тифозного микроба растворимого яда типа экзотоксина. Besredk'e, Macfadyen'у удалось получить специфическую нейтрализующую тифозный эндотоксин сыворотку. Наблюдения Besredk'u и Macfadyen'a об антигенной способности тифозного эндотоксина позже были подтверждены работами Kraus'a и Steinitzer'a, Rodet и Lagriffoul, Глухова и др. Из последних работ, посвященных изучению тифозного яда, следует указать на сообщение Zinsser'a и особенно Schwartzmann'a. Последний в своих работах о местной реактивности кожи кролика к тифозному токсину, различает в фильтратах тифозных культур две токсические субстанции — подготовляющую кожу и реагирующую.

Изучая действие бактериофага на тифозные культуры, мы заметили, что на поверхности некоторых бульонных культур при комнатной температуре через 3 — 6 суток образуется пленка. Поверхностный рост тифозных бацилл впервые описан Chantemess'ом, позже Aronson'ом. Они показали, что тифозные культуры образуют пленку при росте на специальном селезеночном бульоне и вырабатывают при этом растворимый токсин.

Мы решили также испытать токсичность наших тифозных культур, дающих поверхностный рост. Мы приготовили селезеночный бульон по следующему рецепту:

1 часть водного экстракта селезенки, 1 часть мясного экстракта и 2 части автолизата свиных желудков. $P_н = 7{,}2$. Стерилизуется в автоклаве. На селезеночном бульоне при температуре 35 — 36° С. через 3 — 4 суток роста тифозные культуры образуют пленку, напоминающую пленку на Мартеновском бульоне токсического дизентерийного Shiga бацилла.

Часть пленки петлей переносится на новую среду. После двух-трех перевивок, пятисуточная тифозная культура фильтруется через свечу Chamberland'a L3 или Berkefeld'a и затем испытывается на токсичность.

Таким образом изучено было 11 культур брюшного тифа, из них 6 старых музейных и 5 свеже-выделенных из крови тифозных больных.

Эти культуры, при росте на обыкновенных питательных средах, по своим морфологическим, биохимическим и антигенным свойствам не отличались от классического типа палочки Eberth'a. Заметные отклонения однако наблюдаются на селезеночном

бульоне. На поверхности бульона образуется пленка. В мазках из пленок обнаруживаются наряду с обычными по форме и длине палочками — удлиненные, веретенообразные формы бацилл. Отмечается также понижение агглютинабильности культур. По характеру роста на селезеночном бульоне изучаемые нами культуры тифа могут быть разбиты на три группы. Одни равномерно мутят бульон, другие вызывают помутнение бульона и образуют пленку, третьи оставляют среду совершенно прозрачной, образуя на поверхности серовато-белую, довольно толстую, хрупкую, легко опадающую на дно пленку.

В посевах из пленок на обыкновенном агаре вырастают колонии разных типов. Происходит диссоциация культуры на *R*, *S* и промежуточные формы (см. микрофот. №№ 1, 2, 3, 4 и 5). Наблюдается также, наряду с гладкими и морщинистыми, образование слизистых колоний тифозного бацилла, напоминающих слизистые колонии *B. parat B* (см. микрофот. № 6). Оказалось, что культуры, дающие поверхностный рост в бульоне, состоят в большинстве из *R* форм. Диссоциация культуры сопровождается появлением в них литического агента, бактериофага. В отвивках с бульонных культур на агаре обнаруживаются „*taches-vierges*", достигающие в диаметре до 2 *мм*. При комнатной температуре через несколько дней внутри „*taches vierges*" — вырастают точечные, едва различимые глазом, вторичные колонии, состоящие из устойчивых к бактериофагу форм типа *R* (см. микрофот. № 7).

Таким образом, под влиянием экстракта селезенки происходит диссоциация тифозных культур и возникновение в них литического начала.

Трудно поэтому пока сказать, обусловливается ли токсичность бульонной тифозной культуры секрецией экзотоксина *R* формами, или же она объясняется растворением чувствительных к бактериофагу *S* форм микроба, т.-е. выделением эндотоксина.

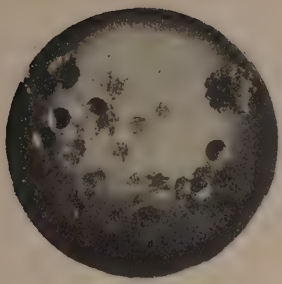
Табл. 1.

Изменение токсичности культуры и реакции питательной среды по дням

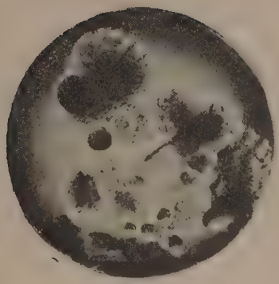
Название культур	*B. typhi abdominalis № 6*						
Время в сутках	1	2	3	4	5	6	7
Титр токсина . .	1 : 1000	1 : 2000	1 : 2000	1 : 3000	1 : 3000	1 : 3000	1 : 3000
p_H среды	7,0	7,4	7,8	8,0	8,2	8,4	8,4

p_H незасеянной питательной среды = 7,2.

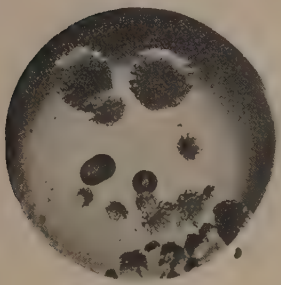
Как видно на таблице № 1, токсические субстанции обнаруживаются в бульонной тифозной культуре уже через сутки роста. Постепенно количество токсина нарастает и достигает максимума



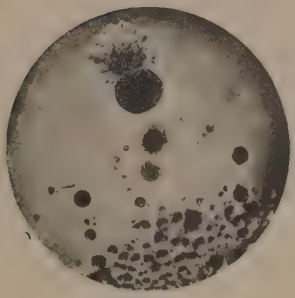
Микр. 1.



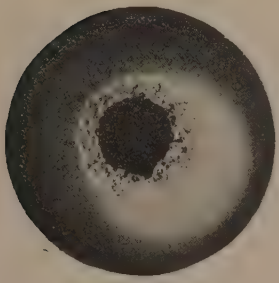
Микр. 2.



Микр. 3.

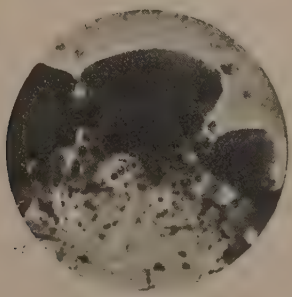


Микр. 4.



Микр. 5.

Микр. 6.



Микр. 7.

на 4—5 сутки. Увеличение токсичности совпадает с изменением реакции питательной среды в сторону щелочности.

Как известно, истинные токсины характеризуются термолябильностью, специфической патогенностью и специфическим антигенным действием.

Приготовленные нами тифозные токсины разрушаются при нагревании в течение часа до 70—80° С, в зависимости от разведения — степени дисперсности молекул яда.

Табл. 2.

Влияние температуры на тифозный токсин культуры № 6 (титр токсина 1:3000). Прогревание токсина в течение 1 часа

Опыт	Разведение токсина 1:1000					Разведение токсина 1:1200				
	Температура по С					Температура по С				
	60°	70°	80°	90°	100°	60°	70°	80°	90°	100°
I	½+	½+	½+	○	○	+	½+	○	○	○
II	+	+	½+	○	○	+	○	○	○	○
III	+	½+	½+	○	○	+	½+	○	○	○

\+ Положительная кожная реакция 1—2 *см* в диаметре.
○ Отрицательная.

При прибавлении 0,4% формалина к тифозному токсину последний переходит в анатоксин, сохраняя антигенную способность.

Токсичность фильтратов тифозных культур изучалась на животных и людях в кожных пробах, так как определить *D.L.M.* токсина на мышах, морских свинках и кроликах нам не удалось. При подкожном, внутрибрюшинном и внутривенном введении 0,25 *куб. см* токсина действие его на животных оказалось непостоянным. Мыши и морские свинки являются менее чувствительными к тифозному токсину, чем кролики. Кролики при внутривенном введении токсина погибают через 20 часов и позже при явлениях общей слабости, падения температуры, диарреи. На вскрытии кроме резкой гиперемии внутренних органов никаких специфических изменений не обнаруживается. Поэтому мы и решили применить для определения активности тифозных токсинов кожный метод.

В качестве контроля мы приготовили, по описанному выше способу, токсины *B. paratyphi A, B, Gärtneri* и *B. coli*. Испытание токсинов произведено на 224 тифозных больных с 5-го по 60-й день болезни. По аналогии с нашими опытами со скарлатинозным

токсином, кожную дозу тифозного токсина мы устанавливали предварительно на свежих тифозных больных (1 — 2 неделя). Одной кожной дозой токсина считается минимальное его количество, вызывающее реакцию кожи в виде ограниченной гиперемии $1,1^1/_2 - 2$ *см.* в диаметре. Токсин, разведенный физиологическим раствором *NaCl* 1 : 500 — 1 : 3000, в количестве 0,1 *куб. см* вводится внутрикожно в предплечье; на другой руке производится контрольная проба с тем же разведением токсина, прогретого при 100° С. Реакция учитывается через 18 — 20 часов. В отдельных случаях в зависимости от взятой дозы токсина реакция наступает уже через 6 — 8 час. в виде разлитой гиперемии от 2 до 6 *см* в диаметре. Кроме гиперемии, на месте инъекции токсина наблюдается нередко инфильтрация, болезненность и отечность кожи. Центральная часть реактивного участка возвышается над поверхностью кожи. Она более резко очерчена и иногда принимает цианотический характер. По периферии от центрального реактивного участка находится зона разлитой гиперемии. Максимального развития реакция достигает через 20 часов и затем постепенно в течение 2 — 3 суток угасает. Пигментации и шелушения кожи на месте инъекции токсина не наблюдается.

Всего испытано 12 серий тифозных токсинов, по одной серии токсинов *B. parat. A, B, coli com.* и три серии *B. Gärtneri.*

Табл. 3.

Тип токсинов — при испытании на людях в кожных реакциях.

Разведение	Название токсинов				
	Typhi abd.	*Parat. A*	*Parat. B*	*Gärtner*	*Coli comm.*
1 : 500 . .	++++	++	+++	+++	+++
1 : 1000 . .	+++	+	++	++	++
1 : 2000 . .	++	○	+	⊕	+
1 : 3000 . .	+	○	○	○	○

\+ гиперемия кожи $1^1/_2 - 2$ *см* в диаметре.
○ отрицательная реакция.

Из изученных тифозных культур только три оказались токсическими №№ 2, 6 и 28. Фильтраты названных культур дают положительные кожные реакции в разведении 1 : 1000 — 1 : 3000. Фильтраты других культур оказались токсичными в разведениях

1:1000 — 1:500 и меньших. Наиболее токсичной является культура № 6. При росте на селезеночном бульоне она образует пленку, оставляя среду совершенно прозрачной. Следует указать, что активность полученных нами тифозных токсинов далеко превосходит токсичность фильтратов, приготовленных другими авторами. Schwartzmann работает с тифозными фильтратами, разведенными 1:4 — 8 — 64, Costa 1:10 — 50; у Черткова фильтраты бульонных тифозных культур вызывают положительную кожную реакцию в разведении 1:1500. К сожалению, автор не приводит характеристики антигенных свойств полученных им токсических веществ.

Токсическая субстанция фильтратов тифозных культур, определяемая *in vivo*, является чрезвычайно лабильной. Она разрушается в течение 1 — 2 недель хранения на льду.

Реактивная же способность фильтратов, определяемая в кожных пробах на животных и людях, оказывается более стойкой. Например тифозный токсин № 428 не обнаружил заметного понижения титра в течение года. Повидимому, в фильтратах тифозных культур существуют хотя бы две субстанции. Одна лабильная — токсическая, другая — более стойкая, вызывающая кожные реакции.

Зависимость между вирулентностью тифозных культур для животных и токсичностью установить не удалось.

Кожные реакции произведены на 224 тифозных больных с 1 и 2 кожными дозами тифозного токсина. Кровь этих больных обследовалась также посевом на желчь и реакцией Widal'я.

Табл. 4.

Кожные реакции у брюшно-тифозных больных с 1 и 2 кожными дозами токсина.

День болезни	Общее количество	Разведение токсина 1:500		Разведение токсина 1:1000		Ложные реакции		R. Widal'я		Гемокультура	
		Положительная	%	Положительная	%	Количество	%	Положительная	%	Положительная	%
1—10	88	78	88,8	55	62,5	6	7,2	63	60,2	74	84,5
10—20	76	59	78	21	28	3	4,5	60	79,8	47	57,5
20—30	36	13	50	8	22,7	1	3	34	95	3	8
30—60	24	7	28,9	7	28,9	1	4,2	24	100	0	0

Как видно на таблице, % положительных кожных реакций по мере выздоровления тифозного больного постепенно падает. На-

блюдается обратная зависимость между положительной р. Widal'я и кожной реакцией на тифозный токсин.

В случаях осложнений брюшного тифа или рецидива отрицательная кожная реакция переходит снова в положительную. Угасание реакции, кроме случаев анэргии, можно объяснить образованием в организме тифозного больного, наряду с обычными антителами как агглютинины, комплемент — связывающие вещества, особых антител, способных нейтрализовать тифозный яд. Кожная

Табл. 5.

Заболевания	Количество случаев	Положительная реакция		Ложная реакция
		Разведение тифозного токсина		
		1:500	1:1000	
Паратиф *B*.	5	5	5	0
Грипп	35	22	21	2
Колит	10	9	7	0
Полиартрит	7	4	1	0
Туберкулез	8	4	2	0
Ангина	8	3	3	0
Пневмония	7	3	3	0
Плеврит	4	3	2	0
Другие болезни . .	19	13	11	1
	103	66	55	3

реакция на токсин у тифозных больных, в большинстве случаев, протекает по типу реакции нейтрализации.

Полученный нами результат изучения тифозного токсина в кожных реакциях на людях не совпадает с данными Rendrick'a, Costa, Boyer и Giraud, Rodrigeuz, Глухова, Зеленина. Указанные авторы признают аллергическую природу кожных реакций с тифозным ядом. Позитивная кожная реакция с тифозным токсином получается также у других больных.

Поэтому кожная реакция не может служить для диагностики заболевания тифом или бациллоносительства. Она указывает, по нашему мнению, на существование в организме человека особых антител, способных нейтрализовать *in situ* в коже тифозный яд. По мере выздоровления тифозного больного количество этих антител увеличивается. Сыворотка тифозных реконвалесцентов нейтра-

лизует тифозный токсин, будучи разведенной 1:50 — 1:150. Напротив, сыворотка тифозных больных на первой и второй неделе, а также здоровых лиц, разведенная 1:5 — 1:10, не в состоянии нейтрализовать то же количество тифозного токсина.

В кожных реакциях тифозные токсины изучались также на кроликах, морских свинках и козах. Токсины титровались на 15 белых кроликах весом 2 — 3 *kg*. На одном животном производилось 6 — 8 проб. Внутрикожно вводится 0,1 токсина, разведенного от 1:10 до титра, предварительно установленного на людях. Некоторые кролики отвечают положительно на инъекцию 2 кожных доз токсина. Реакция выражается у них в гиперемии кожи $1^1/_2$ — 2 *см* в диаметра. При введении бо́льших доз токсина отмечается цианотичная гиперемия, инфильтрация, отечность и в некоторых случаях некроз кожи. Из 14 кроликов — три не отвечали вовсе на 15 — 20 кожных доз токсина.

На 6 кроликах мы повторили „опыт местной реактивности кожи" Schwartzmann'a с подготовляющим и реагирующим веществом яда. У 4-х из них через 5 часов после внутривенного введения 0,5 *куб. см* токсина на месте предварительной инъекции 10 кожных доз наблюдались резкая цианотичная гиперемия кожи величиною в 5 — 7 *см* в диаметре, инфильтрация, болезненность. У одного кролика те же геморрагические явления закончились некрозом кожи. На одном кролике опыт дал отрицательный результат. Тифозные токсины в кожных реакциях изучались также на 22 белых морских свинках весом 300 — 500,0. Свинкам токсин вводился в количестве 2 — 10 кожн. доз. Положительная реакция у них наблюдалась при введении 4 — 10 кожн. доз. Половина свинок оказалась нечувствительной к токсину. Белые козы отвечают положительно на 2 — 5 кожных доз токсина. Лошадь, в опыте Григоровича, реагирует на 5 кожных доз.

Для определения антигенной способности тифозных токсинов мы иммунизировали 34 кролика, двух коз и одну лошадь (Григорович). Кролики получали моновалентные токсины, козы и лошадь — поливалентные.

Для иммунизации животных употреблялся нефильтрованный токсин, слив отстоявшихся под слоем тулуола-бульонных культур. Кролики весом в 2 — 3 *kg* иммунизировались внутривенно. В течение 2 месяцев, через каждые 5 — 7 дней, кролики получали от 0,1 до 5 *куб. см* токсина. На внутривенное введение токсина кролики отвечают повышением температуры до 41° С, падением в весе, от 50 до 600,0 в течение недели. Отмечается также резкое исхудание, диаррея и параличи. Во время иммунизации пало 15 кроликов. Для испытания антитоксической силы сыворотки кровь бралась на 8 — 10 день по окончании иммунизации. Сыворотка иммунных кроликов нейтрализует две кожных дозы токсина в разведении 1:50 — 1:100. Четыре кролика иммунизировались тифозным анатоксином. Инъекции анатоксина животные переносят легко. Выход антител при иммунизации анатоксином такой же, как и при употреблении активного токсина.

Козы иммунизировались к тифозному поливалентному токсину. Коза № 1 получила подкожно в течение 4 месяцев 620 *куб. см* токсина и 30 *куб. см* внутривенно.

Для титрования кровь бралась на 10 день. Сыворотка козы № 1 в разведении 1:750 нейтрализует 2 кожные дозы тифозного токсина. Коза № 2 в течение того же времени получила подкожно 500 *куб. см* токсина, внутривенно 30 *куб. см*. Сыворотка козы № 2 в разведении 1:500 нейтрализует 2 кожн. дозы токсина.

Иммунизацию коз мы начинали с подкожного введения 3 *куб. см* токсина. На подкожное введение 15 *куб. см* и бóльших доз токсина животное отвечает довольно тяжелой местной и общей реакцией. Наблюдаются повышение температуры, общая слабость, потеря аппетита, диаррея. Через 4 - 6 часов после инъекции, особенно внутривенной, животное дрожит, учащенно дышит и ложится. В таком состоянии оно находится в течение нескольких часов, затем поправляется. В общем инъекции тифозного токсина животные переносят плохо.

С сыворотками иммунизированных животных, а также тифозных реконвалесцентов производились опыты нейтрализации тифозных и других токсинов на людях и животных. Человеку, позитивно реагирующему на тифозный токсин, вводится внутрикожно 0,1 *куб. см.* смеси двух кожных доз токсина с убывающим количеством испытуемой сыворотки. Смеси перед инъекцией оставляются 1 час при 37° С. Для опыта берутся три смеси токсина с антитоксином, токсин *per se* в количестве 2 кожных доз и сыворотка *per se* в минимальном разведении, входящем в опыт. Учет реакции производится через 24 часа. Положительной реакция нейтрализации считается в том случае, когда на месте инъекции смеси токсина с антитоксином отсутствует воспалительная сосудистая реакция или отмечается только небольшая гиперемия кожи — 0,5 *см* в диаметре. Реакция на токсин *per se* достигает $1^1/_2$—2 *см* в диаметре. Реакция на сыворотку, введенную *per se*, отсутствует. Из 141 опытов нейтрализации, поставленных на людях — 68 произведено на брюшнотифозных и 73 на других больных.

В реакции нейтрализации испытаны были сыворотки здоровых людей и тифозных реконвалесцентов, козьи, лошадиная до и после иммунизации животных, антиэндотоксическая, „против тифа и паратифа“ сыворотка серии К. 3708 государственного сывороточного Института в Вене, 6 нормальных и иммунных кроличьих сывороток, агглютинирующие тифозная и паратифозные сыворотки Харьковского Бакт. Института.

Для выяснения вопроса о специфичности тифозного яда опыты нейтрализации ставились с токсинами *B. parat. A, parat. B, Gärtneri, coli communis*, а также с тифозным эндотоксином, приготовленным по способу Olitsky. Эндотоксин вызывает кожные реакции в разведении 1:30 — 1:50.

В реакции нейтрализации мы не пользовались разведениями сывороток меньшими, чем 1:50, опасаясь неспецифического действия. Нейтрализирующую силу сывороток мы выражаем в антитоксических кожных единицах (*AE*). За единицу антитоксина при-

Табл. 6.

Опыт нейтрализации токсинов сыворотками тифозной и паратифозными.

Название сывороток	Количество испытаний	Содержание *AE* в 1 *куб см* — Название токсинов: Тифозный	*Parat. A*	*Parat. B*	*Gärtneri*	*Colitoxin*	Тифозный эндотоксин	Заболевание: Брюшной тиф	Другие болезни
Козья нормальная	18	>10	>10	>10	>10	>10	>10	9	9
Козья № 1 серия I	3	50	—	—	—	—	—	3	—
Козья № 1 серия II	49	150	10	>10	>10	>10	20	23	26
Козья № 2 серия I	4	100	—	—	—	—	—	4	—
Сыворотка Венского Ин-та	26	200	25	25	>10	20	50	10	16
Агглютинир. тифозная 1:16000	12	25	>10	>10	>10	>10	>10	7	5
Агглютинир. *parat. A* 1:16000	5	10	—	—	—	—	—	4	1
Агглютинир. *parat. B* 1:16000	3	10	—	—	—	—	—	1	2
Нормальная человеческая	3	>10	—	—	—	—	—	1	2
Реконвалесцента 20—30 *g*	14	10—30	—	—	—	—	—	5	9
Нормальная лошадиная	2	>10	—	—	—	—	—	—	2
Иммунная лошадиная серия I	2	75	—	—	—	—	—	1	1

нимается минимальное количество антитоксина в 1 *куб. см* сыворотки, способное нейтрализовать 100 кожных доз токсина.

Изученные сыворотки здоровых людей не содержат тифозного антитоксина. Сыворотки же тифозных реконвалесцентов нейтрализуют тифозный токсин. Количество антитоксина в сыворотке реконвалесцентов колеблется от 10 до 30*AE*.

В сыворотке коз, кроликов и лошади до иммунизации тифозный антитоксин не обнаруживается.

После иммунизации сыворотка козы № 1 содержит 150*AE*, козы № 2 — 100*AE*, кроличья от 10 до 40*AE*, лошади — 75*AE* (иммунизация продолжается).

Антиэндотоксическая венская сыворотка имеет 200*AE* в 1 *куб. см*. Агглютинирующая тифозная содержит 25*AE*, паратифозная А 10*AE*, паратифозная В 10*AE*.

Следует указать, что тифозная антитоксическая сыворотка при разведении 1 : 50 — 100 может нейтрализовать паратифозный токсин и тифозный эндотоксин. Тифозный же токсин специфическая сыворотка нейтрализует, будучи разведенной 1 : 2000. Антиэндотоксическая венская сыворотка, разведенная 1 : 1000, нейтрализует наш тифозный токсин, разведенная 1 : 250 — тифозный эндотоксин, 1 : 125 — токсины *B. parat. A* и *B*, 1 : 100 — токсин *B. coli. comm.* (2 кож. доз.). Она содержит бо́льшее количество противотел для паратифозных токсинов и тифозного эндотоксина, нежели наши антитоксические сыворотки.

В реакции нейтрализации на кроликах и морских свинках испытуемые сыворотки смешивались с 2 — 15 кожными дозами токсина. Более постоянные результаты наблюдались в опытах на кроликах.

Опытами нейтрализации доказывается антигенное действие тифозного токсина и способность вызывать образование специфических антител в крови иммунизированных к нему животных. Тифозный токсин нейтрализуется иммунной сывороткой, а также сывороткой тифозных реконвалесцентов. Содержание антитоксина в сыворотке иммунизированных животных достигает 200 антитоксических единиц, определяемых с помощью кожного метода в реакции нейтрализации.

Настоящее сообщение мы считаем предварительным. Поэтому не делаем окончательных выводов и заключений о природе тифозного яда. Нам удалось наблюдать, в определенных условиях роста, диссоциацию тифозных культур и образование ими активного токсина. Новой является попытка выразить токсическую силу тифозного яда в кожных дозах и нейтрализующую способность тифозной сыворотки в антитоксических кожных единицах (*AE*). Определение кожной единицы тифозного токсина и антитоксина на людях нами сделано впервые.

Изучение вопросов о природе тифозного яда, в условиях эпидемичности нашего Союза, может иметь большое практическое значение. В свете учения о тифозном токсине перед нами открываются широкие перспективы в области профилактики и серотерапии брюшного тифа.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Brieger—Weitere Beobachtungen über Ptomain. Berlin. 1885. 2. Sirotinin — Zeit. f. Hyg. Bd. 1. S. 465. 1886. 3. Beumer и Peiper — Zeit. f. Hyg. Bd. 2. S. 110. 1887. 4. Chantemesse — C. r. s. biol. IV. 101. 1897; Chantemesse — Presse méd. № 103. 1902. 5. Schütze — D. m. W. XXIX 478. 1902.

6. Besredka—An. Inst. Pasteur XIX 477. 1905. 7. Wolff—Eisner. — Berl. K. W. № 38. 1907. 8. Aronson. — Berl. K. W. № 18. 1907. 9. Meyer и Bergell.—Berl. K. W. № 18. 1907. 10. Krans и Steinitzer.—W. K. W. XX 304. 1907. 11. Rodet et Lagrifoull. — Cent. f. Bakt. I Abt. Orig. Bd. XLII H. 4. 12. Pfeiffer и Bessau.—Cent. f. Bak. I Abt. Orig. Bd. 64. 1912. 13. Arima—Cent. f. Bakt. I Abt. Orig. Bd. 65. 1912. 14. Zinsser, Packer a. Kuttner. — Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. XVIII. 49. 1920—21. 15. Rodet — Bull de l'Acad. de méd. 25 juillet 1916; Rodet. — Presse Médicale № 65. 1925. 16. Kendrick.— J. of pathol. a bacter. Bd. 26. № 4. 1923. 17. Costa, Boyer et Giraud.— C. r. soc. biol. № 2. 1925. 18. Rodriguez. — The Lancet Feb. 6. 298. 1926. 19. Глухов. — Проф. Мед. № 12 1926; Zeit. f. Hyg. Bd. 109. H. 1; Архив биол. наук. В. I, т. XXIX; Журнал Микр., Пат. и Инф. бол., т. V. В. I. 1928. 20. Зеленин.—Проф. Мед. № 1. 1928. 21. Чертков.—Микроб. журнал. Вып. I. Том VIII. 1929. 22. Brauhama. Humphreys. — J. Inf. Dis. T. XL. 516. 1927. 23. Gross.— Cent. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 111. 1929. 24. Vincent. — C. r. soc. biol. № 22. 1925. T. 180. 25. Katzenstein и Schmidt — Cent. f. Chirurg. № 24. 1927. 26. Schwartzmann.—J. of Exper. Medic. V. XLVIII № 2. 1928; Schwartzmann.—J. of Exper. Medic. V. XLIX. № 4. 1929; Schwartzmann. — J. of Exper. Medic. V. L № 4. 1929.

Из Микробиологической Лаборатории Одесского Медицинского Института.

О причине анафилактического шока.

В. Елин

Причины анафилактического состояния и анафилактического шока, сущность сенсибилизации, десенсибилизации, антианафилаксии, словом, всего комплекса явлений, известных под именем анафилаксии, принадлежат к тем вопросам патологии, которые до сих пор продолжают оставаться таинственной загадкой, несмотря на то, что изучению их посвящены тысячи работ и построено множество теорий, стремящихся проникнуть в суть явлений. Эти теории общеизвестны. Среди них наше внимание привлекла одна теория, которая ищет причины анафилактического шока в изменениях, наблюдаемых во внутренних органах. У сенсибилизированных свинок Broton видел изменения в мелких артериях печени, селезенки, почек и сердца; особенно резко эти сосудистые изменения были выражены в печени. Richard Weil прямо утверждает, что причина анафилактического шока у собаки находится в печени. Он не допускает ни существования анафилаксина, ни вообще свободно циркулирующего яда в жидкостях организма, ибо, по его наблюдениям, кровь собаки, погибшей от анафилактического шока, не токсична для свежего животного, следовательно не содержит яда. Что причину анафилаксии надо действительно искать в печени, Weil видит в следующем факте: у анафилактизированного животного кровь свертывается ненормально; печень сенсибилизированного животного обладает способностью ослаблять или даже уничтожать свертываемость крови. Наблюдаемое при анафилаксии уменьшение кровяного давления можно, по мнению Weil'я, объяснить гиперемией печени. Затем в печени собаки, погибшей от анафилактического шока, обычно наблюдается резко выраженное и дегенеративное изменение паренхиматозных клеток. Таким образом по Weil'ю анафилактический шок является продуктом клеточной реакции, локализованной в печеночной паренхиме; у морской свинки эта реакция также клеточного характера, но она локализована в гладких мышцах.

Огромное значение печени для анафилактического процесса признает также и Denecke: собаки с Eck'овской фистулой не могут быть сенсибилизированы, что говорит, по мнению автора, за необходимость прохождения белка через печень. Тоже самое утверждает и Manwaring, ибо он наблюдал, что даже частичное исключение печени из циркуляции приводит у собаки к тому, что ее оказывается невозможным сенсибилизировать. Печень по мнению Monwaring принимает участие в образовании анафилотоксина; ему удалось извлечь из печени особое вещество, которое действует на сосуды подобно гистамину. Вместе с тем Manwaring and Crowe установили, что антиген, пропущенный через печень сенсибилизированной морской свинки, перестал быть ядовитым для сенсибилизированного легкого морской свинки, в то время, как нормальная печень этим свойством не обладала. Все эти наблюдения во всяком случае говорят за то, что печень принимает какое-то участие в реакции анафилаксии. Было бы бесполезно останавливаться на всех теориях анафилаксии, ибо они общеизвестны. Мы выбрали лишь то, что нам понадобится в процессе нашего исследования.

Взяться за изучение сущности анафилаксии нас побудили наши работы последних лет. Изучая влияние палочки Тимофеевой травы на организм животных, мы подметили тот факт, что во внутренних органах животных развивается ряд процессов,

несмотря на то, что палочки уже давно исчезли из организма. Эти процессы сводятся к следующему:

1. Сосуды и капилляры во всех органах расширяются и переполняются кровью. 2. В легких развивается неспецифический грануляционный процесс, выражающийся в инфильтрации ткани легких полибластами, макрофагами, фибробластами. 3. В печени наблюдаются значительные отложения гликогена. 4. В селезенке и лимфатических железах наблюдается неспецифическое воспаление. 5. В почках очень медленно развиваются гломеруло-нефритические явления.

Мы решили испытать, не вызываются ли подобные изменения во внутренних органах парэнтеральным впрыскиванием простого белка, что мы действительно и констатировали. Для нас стало очевидно, что в указанных выше работах мы сталкивались с фактом сенсибилизации организма и описанные нами паталого-гистологические изменения сопровождают сенсибилизацию организма. Какие же изменения происходят во внутренних органах, когда мы у сенсибилизированного животного вызываем анафилактический шок. Как известно, кроме вздутых легких у свинок, погибших от анафилактического шока, находят гиперемию органов брюшной полости, особенно печени, мутное набухание, а иногда и жировое перерождение почек (Gay and Sauthard), а также значительное уменьшение свертываемости крови. Но для того, чтобы понять процесс, развертывающийся в течение 2—5 минут во внутренних органах морской свинки, погибшей от анафилактического шока нужно исходить не от нормальной свинки, а сенсибилизированной т.-е. принять во внимание те паталого-гистологические изменения, которые констатировались нами у сенсибилизированных свинок и считаться с ними при учете результатов анафилактического шока.

Сенсибилизировавши 10 свинок введением каждой из них внутрибрюшинно по 1 *куб. см* бараньей сыворотки, мы ввели 5 из них на 16 дней внутрисердечно по $1^1/_2$ *куб. см* бараньей же сыворотки. Эти последние погибли от молниеносного анафилактического шока в течение 2—5 минут, остальные 5 также были убиты на 16 день. Вот результаты сравнительного паталого-гистологического исследования внутренних органов животных сенсибилизированных и погибших от анафилактического шока.

Легкие. У сенсибилизированных морских свинок легкие нормальной величины, гиперемированы; на срезах окрашенных гематоксилин-эозином констатируется инфильтрация легких полибластами, макрофагами, фибробластами; межальвеолярные перегородки утолщены и инфильтрированы теми же клеточными элементами. Капилляры и сосуды легких расширены, при чем вокруг сосудов — образованны муфты из лимфоцитов.

У свинок, погибших от анафилактического шока, легкие резко вздуты; на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, инфильтраты отсутствуют, межальвеолярные перегородки истончены, местами разорваны. Соединительная ткань вокруг крупных бронхов и сосудов отечна.

Печень. У сенсибилизированных морских свинок печень желтовато-глинистого цвета; на препаратах окрашенных гемотоксилин-

эозином константируется умеренное расширение сосудов и капилляров, протоплазма печеночных клеток кажется стекловидной; при окраске по Best'у в клетках печени протоплазма окрашивается в ярко-красный цвет, что свидетельствует о наличии в ней значительных отложений гликогена.

У свинок погибших от анафилактического шока печень темно-красная, резко гиперемирована. При окраске гематоксилин-эозином выступает резкое расширение сосудов печени и внутри дольковых капилляров; местами видны небольшие кровоизлияния и некрозы. Протоплазма печеночных клеток уже не кажется стекловидной, как у контрольных свинок, а скорее нормальной. При окраске по Best'у гликогена в печеночных клетках констатировать не удается.

Почки. У сенсибилизированных свинок сосуды между извитыми канальцами и капилляры Мальпигиевых клубочков расширены; эпителий извитых канальцев мутно набухший.

У свинок, погибших от анафилактического шока, сосуды между извитыми канальцами, а также капилляры Мальпигиевых клубочков расширены гораздо резче, чем у сенсибилизированных морских свинок, при чем в Баумановских капсулях порой видны свободно лежащие кровяные шарики; эпителий извитых канальцев мутно набухший, местами перерожденный и слущенный.

Надпочечники. У сенсибилизированных свинок сосуды и капилляры расширены; в корковом веществе местами видно в клетках скопление желтовато-коричневых зернышек.

У свинок, погибших от анафилактического шока, в корковом веществе встречаются значительные группы клеток, набитых желтовато-коричневыми зернышками; встречаются также и некротические участки.

Поджелудочная железа. У свинок, погибших от анафилактического шока, сосуды и капилляры поджелудочной железы резче расширены, чем у сенсибилизированных свинок.

Кровь. У сенсибилизированных морских свинок свертываемость крови нормальная; у свинок погибших от анафилактического шока свертываемость крови понижена: кровь гемолизирована.

Сравнивая гистологические изменения, наблюдаемые в органах сенсибилизированных свинок и погибших от анафилактического шока, мы констатируем следующее:

1. В течение 2—5 минут, когда длится анафилактический шок, происходит гораздо более резкое расширение сосудов и капилляров, чем это наблюдается у сенсибилизированных свинок.

2. Из ткани легкого исчезают, очевидно, вымываются в кровь, клетки инфильтрировавшие ткань легкого.

3. Из клеток печени исчезает гликоген, который у сенсибилизированных свинок откладывается в печеночных клетках в большем, чем у нормальных количестве.

4. Уменьшается свертываемость крови и последняя гемолизируется.

Наше внимание обратило на себя исчезновение гликогена из печени. Это явление при анафилактическом шоке отмечается также

и Williams'ом у собак. Но мы не могли допустить, чтобы в такой короткий срок весь гликоген печени превратился бы в сахар. Girsch and Williams правда описывают небольшое увеличение сахара в крови при анафилактическом шоке, но как нам показали наши наблюдения, повышение сахара в крови вообще имеет место при сенсибилизации животного белком. У нас явилось предположение не вымывается ли в данном случае гликоген из клеток печени, а, может быть, и из мышц в кровь в неизмененном виде. Но тогда в крови должно было бы констатировать гликоген. И действительно, когда очистив по способу Pfluger'a кровь от содержащихся в ней белков, прибавляли к нейтрализованной жидкости иод (люголевский раствор), то мы получали характерное коричневое окрашивание. Дальше. Факт обнаружения неизмененного гликогена в крови имел бы для нас интерес в том случае, если бы можно было бы поставить его в связь с теми явлениями, которые развиваются при анафилактическом шоке, иначе говоря, появление гликогена в крови мы хотим рассматривать не как следствие, а как причину анафилактического шока. Следовательно, под влиянием реинъекции сенсибилизированным животным того же белка, создаются такие условия, когда из легких вымываются клеточные инфильтрировавшие их элементы, а из клеток печени—гликоген, который, переходя в кровь, вызывает анафилактический шок. Такую концепцию легко проверить. Для этого нужно впрыснуть в кровь животного гликоген и посмотреть, какие явления он вызывает. Когда мы обратились к литературе за разъяснением вопроса, то мы никаких указаний в этом отношении найти не могли. Тогда мы произвели ряд опытов из которых мы приводим следующие:

Результаты, которые мы получили при введении в сердце достаточной дозы гликогена оказались разительными: животные погибали молниеносно, развивалась типичная картина анафилактического шока. Через пол, одну минуту после введения в сердце раствора гликогена свинка становилась беспокойной, начинала вздрагивать, изгибать спину, подергиваться, ерошить волосы; потом свинка ложилась на бок, начинала тяжело дышать, появлялись судороги, отходили кал и моча и животные быстро погибали при диспноэтическом дыхании.

У тех свинок, которые погибли не от старого шока, медленно развивались коматозные явления, животное как бы оглушено, не реагирует на толчки; позже ложится на бок и медленно умирает; температура у него понижается на 2, $2^1/_2$ градуса. У животных, оставшихся в живых, все же наблюдается оглушение, но они постепенно оправляются; температура у этих животных также понижается.

На вскрытии у животных погибших молниеносно мы находили те же явления, что обычно констатируется у животных погибших от молниеносного анафилактического шока: легкие характерно вздуты, органы брюшной полости резко гиперемированы. У животных погибших не внезапно, а через некоторое время обычно вздутие легких не наблюдается. Кровь у погибших животных отличается пониженной свертываемостью, у животных получивших 0,2 г гликогена кровь совершенно потеряла способность свертываться. Гистологическая картина внутренних органов, погибших от острого

гликогенного шока, вполне тождественна с той, которую мы описали у животных, погибших от анафилактического шока.

Табл. 1.

№№ п/п	Вес	Колич. введен. глик.	Результаты
53	225	0,1	Погибла в течение 3-х минут при типичных явлениях анафилактического шока.
54	250	0,1	Погибла через час после введения гликогена.
55	230	0,1	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
56	300	0,1	Осталась в живых.
57	450	0,15	„ „ „
58	320	0,15	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
59	250	0,15	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
60	380	0,15	Погибла через час.
61	420	0,2	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
62	320	0,2	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
63	400	0,2	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.
64	315	0,2	Погибла при типичных явлениях анафилактического шока.

Что касается животных, погибших через час — полтора после инъекции в кровь гликогена, то во внутренних органах наблюдается та же гистологическая картина, что и у животных, погибших от острого гликогенного шока, за исключением следующего:

1. Легкие не вздуты. 2. В печени наблюдаются помимо явлений, описанных для острого шока, более резко выраженные некротические участки.

Если сравнить картину отравления гликогеном с картиной отравления гистамином, каковое вещество Abel und Kubota, Daill, Hancke, Koessler и др., склонны ставить в связь с анафилактическим шоком, так как последний является продуктом расщепления белка, то мы увидим, что наша теория гликогенного отравления, имеет преимущества перед гистаминной теорией, так как гистамин не может объяснить целиком явлений анафилаксии, ибо он не вызывает присущего анафилаксии изменения свертываемости крови и не обусловливает обычной при анафилаксии температурной реакции.

С другой стороны, наши опыты дают объяснения ряду других явлений, наблюдаемых при анафилаксии: из таблицы № 1 мы

видим, что для получения анафилактического шока необходимо, чтобы в кровь сразу поступила достаточная доза гликогена, иначе животное остается в живых или же погибает от замедленного шока. Согласно нижеследующему опыту мы кроме того приходим к заключению, что гликоген вызывает у животных шок лишь при поступлении в кровь.

5 морским свинкам весом от 225 до 270 мы ввели в брюшную полость по 0,2 *г.* гликогена, доза, которая по нашим наблюдениям всегда вызывала у свинок шок. Все животные остались живы, между тем, как контрольные, получившие то же количество в сердце, все до единого погибли при явлениях типичного анафилактического шока. Мы произвели еще один доказательный опыт. Одной из причин, заставляющей многих авторов видеть причину анафилактического шока в процессах, разыгрывающихся внутри клеток, является то обстоятельство, что кровь погибших от анафилактического шока не ядовита. Однако дело обстоит совсем не так. Авторы в данном случае брали недостаточное количество крови, т.-е. недостаточное количество гликогенов и вводили ее не в сердце, а под кожу или в брюшную полость. Мы же каждой из 3 свинок весом в 250—300 *г* вводили в сердце по 8 *куб. см* сыворотки животных, погибших от анафилактического шока, и нам удалось наблюдать, как одна из них погибла при типичных явлениях молниеносного анафилактического шока. Кроме того, мы проделали еще следующий опыт: 8 морских свинок весом в 280—300 *г* получили в кровь по 0,05 *г* гликогена; из них 4 тотчас же было введено в сердце по 5 *куб. см* сыворотки морских свинок, погибших от анафилактического шока. Из этих последних 3 погибли при явлениях типичного анафилактического шока. Ряд приведенных опытов заставляет нас думать, что причиной анафилактического шока является поступающий под влиянием реинъекции белка внезапно в кровь из печени, а может быть и из мышц, гликоген в большом количестве. Дальнейшие исследования покажут нам, какие причины обусловливают это внезапное поступление гликогена в кровь.

Выводы.

1. При сенсибилизации организма парентерально введенным белком во внутренних органах развертывается ряд гистологических процессов; среди них особое значение имеет усиленное отложение гликогена в клетках печени.

2. Анафилактический шок, который наблюдается при реинъекции белка, вызывается тем обстоятельством, что создаются условия, при которых гликоген из клеток печени, а может быть и из мышц весь внезапно поступает в кровь. Анафилактический шок есть результат отравления гликогеном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manwaring and Crowe. Journ. Immun. p. 517. 1917. 2. Manwaring. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 8. S. 1. 1911; Bd. 30, S. 351. 1920. 1. Denecke, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 20. S. 501, 1914. 4. Gay and Southard. Journ. of Med. Res. Bd. 16 -19, 1907, 1908. 5. Weil Journ. Med. Res. S. 299. 1914. 6. Weil. Journ. Ymmunol. S. 399. 1917. 7. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 62. S. 190. 1924.

Из Госуд. Ин-та Эксперим. Терапии и Контроля сывороток и вакцин имени Л. А. Тарасевича — Москва

К изучению стафилококкового бактериофага.

II Сообщение.

Н. Л. Живаго и А. Н. Никольского.

Темой настоящей работы является всестороннее изучение так называемых „вторичных культур", полученных в результате феномена бактериофагии.

В нашей первой работе [1]) со стафилококковым бактериофагом мы изучили методику его получения, биологические и иммунизирующие свойства. Попутно с этими вопросами нам пришлось вскользь упомянуть, что в процессе бактериофагии нередко отмечается или частичный лизис культуры под влиянием фага, или полное просветление с последующим помутнением среды, которое остается или через некоторый промежуток времени вновь исчезает. Мы отметили, что эти явления могут носить циклический характер и указывали, что окончательное помутнение обусловлено ростом стойких к лизису бактерий, отличающихся морфологически и биологически от исходных.

Наше дальнейшее исследование велось в следующем направлении: получение вторичных культур и наблюдение за ходом их развития, и регресса и изучение отдельных видов вторичных культур (лизирующиеся формы, резистентные формы), изучение колоний вторичных культур и бактерий, их составляющих, патогенность вторичных культур и судьба их в организме животных.

Прежде чем приступить к описанию методов получения и свойств вторичных культур, необходимо сказать несколько слов о том бактериофаге, с которым проведена вся работа.

Как указывалось в первом сообщении, эксперимент велся с бактериофагом № 12, полученным из определенного штамма золотистого стафилококка, выделенного из гноя. Мы выбрали этот штамм, как наиболее активный в смысле дозы, но он лизировал только ограниченное число штаммов стафилококка, а в работу входили все свеже-выделенные от больных штаммы и часто приходилось для каждого изыскивать лизирующий его фаг. Тогда возникла мысль о приготовлении поливалентного фага, активного к наибольшему количеству культур стафилококка. Опыт получения такого реагента шел по двум направлениям: 1) приучение стафилофага к резистентным культурам *Staph.* путем многочисленных пассажей и 2) смешение отдельных штаммов стафилофага различной активности. В результате был получен новый штамм поливалентного бактериофага, состоящий из 8 лизинов; этот фаг не понизил свою активность по отношению к отдельным культурам *Staph.* и растворял все штаммы *Staph.*, введенные в работу.

---

[1]) Журн. Микроб. Пат. и инфекц. болезней. Т. VI, вып. 1, 1929 г.

Техника проведения реакции с фагом известна и очень проста. Для удачного выполнения ее важно соблюдение определенного ρ_H среды: щелочная среда благоприятствует лизису. Опытный глаз может отметить результаты реакции через 4—6 часов стояния пробирок в термостате, после чего их вынимают и оставляют при комнатной $t°$.

В нашем первом сообщении мы указывали, что, несмотря на большую вирулентность фага, не все бактерии данной культуры подвергаются действию литического начала, и в таком случае в пролизированной пробирке через несколько суток появляется рост. Такую культуру D'Herelle назвал „вторичной".

Первое, на что мы обратили внимание, наблюдая появление вторичных культур — это различный характер их роста. В некоторых случаях, опытные пробирки диффузно мутнели и внешне ничем не отличались от контрольной. В других случаях, на дне и стенках пробирки появлялась мелкоточечная взвесь. Эти два вида вторичных культур мы подвергли более детальному изучению.

Начнем с первого вида, дающего после полного лизиса культуры диффузный рост. При пересеве с такой бульонной культуры на нейтральный косой агар, мы имели слизистый расплывчатый рост, без пигмента. Надо отметить, что мы работали только со штаммами золотистого гемолитического стафилококка. В процессе работы выяснилось, что на чашках с простым агаром трудно уловимы мелкие особенности строения колоний, не достаточно четко выделяется их форма и поверхность. Мы попробовали к нейтральному агару прибавить 3% лакмусовой настойки и на темно-синем фоне получили резко очерченные, хорошо выделяющиеся колонии. При посеве на эту среду нормальных культур золотистого стафилококка нам удалось наблюдать у большинства из них (у 7 из 8-ми) явления диссоциации. Варианты, получающиеся при этом, вполне определились по схеме Hadley: большинство колоний относилось к форме *S* и представляло из себя белую выпуклую блестящую бляшку с ровными, обрывистыми краями. Бактериальная масса имела тягучий характер, и часть ее, при захватывании петлей, всегда оставалась на чашке.

Помимо описанного типа колоний, имелись формы более плоские, матовые, с мелко и крупно зазубренными краями. Бактериальная масса имела плотный характер и почти или целиком снималась петлей. Эти колонии по схеме Hadley могли быть отнесены к шероховатому варианту *R*; количество их в каждой культуре было крайне различно.

Помимо указанных колоний, мы наблюдали самые различные формы, подходящие по Hadley под тип 0 — промежуточные.

Изучив характер роста исходных культур *Staph.* и способность их к диссоциации, мы обратились к нашим вторичным культурам, с целью проследить их развитие в тех же условиях. Для краткости мы назвали первый вид вторичной культуры, дающий диффузный рост — *A*.

При пересеве с бульона вторичной *A* на чашки мы получили колонии самого разнообразного вида. Здесь имелись типы нормальной исходной культуры, но в подавляющем большинстве находились

мутные расплывчатые формы, иногда с узелками в центре; в физиологическом растворе такие колонии давали равномерную муть. При долгом стоянии они окончательно утрачивали свою прежнюю форму, делались прозрачными и постепенно исчезали, уступая место бурно разрастающимся по их периферии стафилококковым колониям типа *S*. При действии бактериофага на этот вид вторичной культуры в течение всего периода развития, мы имели лизис ее, иногда полный. Бактерии слизистых колоний морфологически резко отличались от исходной культуры. Как мы уже констатировали в предыдущей работе, характерной особенностью вторичных культур, вообще, является полиморфизм. В данном случае имелись мелкие грам-положительные кокки и диплококки.

Биохимические свойства культуры *A* не отличались от исходной. Она свертывала молоко, разжижала желатину, разлагала лактозу, сахарозу, мальтозу и маннит без выделения газов. Единственным отличием ее от основной культуры являлась утрата гемолитичности.

При дальнейших пересевах вторичной культуры *A* она с каждой генерацией приближалась по своему внешнему виду и морфологии к основной: теряла полиморфизм и вновь приобретала пигмент.

Переходим теперь к рассмотрению другого вида вторичной культуры *B*. Она получается в большинстве случаев из культуры, подвергавшейся многократным пересевам и дававшей вначале вторичную культуру типа *A*.

Через сутки, после лизиса, иногда через много дней, в совершенно прозрачном бульоне, около стенок и на дне появляются белые крупинки, напоминающие рост стрептококка на *Serum*-бульоне. При дальнейшем стоянии они заполняют равномерно среду, не мутя ее; иногда рыхло располагаются на поверхности и при перенесении пробирки падают на дно. При посеве культуры *B* на косой агар мы получали единичные, разбросанные островки роста, всегда лишенные пигмента. На чашках картина представлялась совершенно иной, чем в предыдущем случае. Мы не имели такого разнообразия в форме колоний. Отмечалось два типа: гладкие, блестящие колонии (в очень ограниченном количестве) и плоские, матовые, зернистые, напоминающие пятна стеарина. Бактериальная масса их имела плотный, сухой характер; легко, не размазываясь, снималась с агара, иногда целиком. При дальнейшем стоянии, не всегда, но в большинстве случаев изменение этих колоний шло дальше. Их поверхность делалась крупно-зернистой, центр резко ограничивался от мелко-зубчатой периферической зоны. Ни разу не наблюдался переход их в другой тип, и все попытки лизировать их нашим бактериофагом кончались неудачей.

При пересеве на косой агар получался грубый, сухой рост, лишенный пигмента. Морфологически вторичные *B* приближались к *A*; мы имели тот же полиморфизм (кокки, дипло- и тетракокки), но в большинстве случаев они были грам — отрицательны.

Биохимические свойства этих культур отличались от исходной и от *A*. Они не свертывали молоко, не разлагали мальтозу и левулезу.

Параллельно с описанным изучением вторичных культур, мы следили за ходом диссоциации старых штаммов стафилококка. На чашках месячной давности мы имели обычные круглые колонии стафилококка с гладкой, блестящей поверхностью — тип *S* и несколько плоских матовых, зернистых форм, как у вторичной культуры *B*.

В общих чертах перед нами медленно развертывалась та картина, которую мы в течение нескольких суток могли вызвать и проследить, применяя феномен бактериофагии. Варианты той и другой группы имели одинаковые свойства. Вторичные культуры отличались только изобилием промежуточных форм, что объяснялось усиленным темпом развития феномена диссоциации. Чем же объясняется появление указанных 2-х видов вторичных культур. Наши наблюдения говорят за то, что оно стоит в связи со способностью исходной культуры к диссоциации и отчасти от ее возраста. Мы легко получали вторичную культуру *A* у культур с преобладанием гладкого варианта. При многократном действии фага, при далеко зашедшем разложении культуры и наличии шероховатых форм, мы имели второй тип — *B*.

Получение той или иной вторичной культуры в зависимости от силы фага мы не наблюдали.

Получив при помощи указанных исследований некоторое понятие о свойствах вторичных культур, мы приступили к определению их патогенности для опытных животных. Работа проводилась на морских свинках. При постановке опытов заражения мы учитывали, что в бульонных культурах процесс диссоциации протекает легче, чем на твердой среде, поэтому материал для заражения брали на чашках, из отдельных колоний, имеющих типичный для варианта вид. Кроме того, эмульсия культуры в физиологическом растворе вводилась по стандарту, что давало возможность учесть количество вводимого материала.

Мы брали для испытания на вирулентность основные культуры и вторичные *A* и *B*. Инъекции производились подкожно и внутривенно.

Подкожное введение 0,5 исходной культуры вызывало сильную местную реакцию, отек, переходящий в абсцесс с образованием на 5—6 день некротического струпа. Введение вторичных культур *A* вызвало те же явления, что исходная.

Инъекции вторичных культур *B* того же штамма стафилококка вызывали только небольшое покраснение на месте инъекции, ликвидирующееся через 3—4 дня (12 свинок).

Внутривенное введение (*b. v. femoralis*) животному 0,5 *Staph.* эмульсии исходной культуры (2 миллиарда по станд.) давало смерть на 4—5 день при явлениях септикопиэмии.

Вторичная культура *A* производила тот же эффект.

Все павшие животные вскрывались и их органы подвергались пат.— анатомическому исследованию.

Внутривенное введение вторичной культуры *B* вызывало у свинок в ближайшие дни после инъекции некоторую потерю веса, иногда небольшой отек на месте инъекции, проходящий через 5—6 дней (24 свинки).

Основываясь на приведенных опытах, мы можем сказать культуры, имеющие в основе гладкий вариант, т.-е. исходная и ричная — *A*, значительно вирулентнее для экспериментальных жи ных, чем шероховатый тип, т.-е. вторичная культура *B*. Таким образом и здесь мы наблюдали полную аналогию с тем, что известно относительно вирулентности форм *S* и авирулентности или слабой вирулентности *R* по Hadley.

В дальнейшем мы определяли отношение наших вторичных культур *A* и *B* к фагоцитозу и вместе с этим проследили их судьбу в животном организме. Последнее интересовало нас практически в связи с изучением вопроса фаготерапии.

Для наблюдения явлений фагоцитоза мы вводили морской свинке в полость брюшины 3 *куб. см* эмульсии исходных культур и вторичной *B*. Экссудат брался через 2 часа, 4 часа и через сутки.

Существенной разницы между фагоцитированием основной культуры и вторичной мы не наблюдали. Правда, из тех 16 свинок, которые были в опыте, у 4-х, получивших вторичную культуру *B*, совершенно не наблюдалось свободных кокков; полиморфноядерные лейкоциты были нафаршированы телами бактерий, в то время как в экссудате с исходной культурой явлений фагоцитоза почти не обнаружено. Этот факт вполне согласовывался с точкой зрения Hadley, что вирулентная стадия *S* (основная культура в нашем случае) плохо фагоцитируется по сравнению с невирулентной *R* (вторичная *B*).

Небольшое количество наблюдений не позволяет сделать определенного вывода, и исследование в этом направлении должно быть продолжено.

Другой вывод из этого эксперимента дал более определенные результаты. При посеве на чашки экссудата после введения вторичных *A* и *B* и исходной культуры, мы наблюдали в первом случае частичный переход гладкого варианта в шероховатый, появление большого количества переходных форм и, что самое существенное, — при введении *B* — переход сухих, шероховатых колоний вторичной культуры — *B* в гладкий вариант, что ни разу не было достигнуто *in vitro*. Дальнейшие опыты с вариантами указали на их полное тождество с вариантами исходной культуры.

Суммируя данные этого эксперимента, можно установить факт ускорения хода феномена микробной диссоциации в организме животного и еще раз подтвердить тождество вариантов исходной культуры с формами, полученными под влиянием процесса бактериофагии. Важная роль этих форм в течение инъекции не подлежит сомнению. В вопросе применения фаготерапии нам пришлось вплотную столкнуться с этим вопросом. Исследования в этом направлении являются темой нашей дальнейшей работы.

Суммировать результаты терапевтического применения стафилофага преждевременно. Укажем те условия, при которых мы считаем возможным применение этой терапии: в каждом случае применения бактериофага нами предварительно определяется активность его к выделенному возбудителю. В тех случаях, когда возбудитель не поддается литическому действию нашего поливалент-

ного бактериофага, производится попытка получения аутобактериофага.

Суммируя результаты нашей работы, мы считаем себя в праве сделать следующие выводы:

1) Получающиеся после феномена бактериофагии вторичные культуры могут быть двух видов и давать в бульоне диффузный или хлопчатый рост.

2) Изучение этих штаммов установило их культуральную, морфологическую и биологическую разницу.

3) Наблюдающийся параллелизм между явлениями диссоциации и изменениями, происходящими во вторичных культурах, указывает на тесную связь бактериофагии с явлениями изменчивости бактерий.

4) Последнее должно быть положено в основу изучения условий и методов применения фаготерапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. F. D'Herelle. Le bactériophage et son comportement. 1926. 2. Hadley. The journ. of Infect. Diseases. Vol. 41, № 4, 1928. 3. Horst. Centralbl. f. Bact. Bd. 111, H. 1/3, 1929. 4. Fejgin und Epstein. Kranheitsforschung Bd. VII. H. 2. 1929. 5. Wollman. Annales de l'Ins. Past. № 3, 1929. 6. Bordet et Renaux. Annales de l'Ins. Past. № 42, 1923. 7. Wagon P. C. R. Biol. T. 99, P. 706—707, 1928. 8. Frandzlowa J et Szimanowskiz. C. R. Biol. T. 100, P. 1159, 1929. 9. Lagrange E. C. R. Biol. T. 100, P. 5, 1929. 10. Hauduroy, Camus et Dalsace. Presse Méd. № 76. 1926. 11. Grenet et Georges. Presse Méd. № 69. 1928. 12. Raiga. Presse Méd. № 12. 1929. 13. Дроботько. Укр. Мед. Вісті. № 5. 1927. 14. Дроботько. Профил. Мед. № 35. 1929 г.

Из Смоленского Гос. Бактер. Института.

Экспериментальные данные по изучению свойств дифтерийных анатоксинов.

М. П. Изаболинский и В. И. Гитович.

Предыдущие наши наблюдения сначала на морских свинках, а затем и на детях в достаточной степени убедили нас, что активная иммунизация анатоксином является вполне надежным методом, обеспечивающим, если не полную, то во всяком случае высокую степень невосприимчивости к дифтерии. Метод этот в настоящее время уже настолько себя оправдал как с точки зрения его безвредности, так и с точки зрения вызываемого им иммунитета, что может быть смело рекомендован для широкой профилактики дифтерии среди детского населения. В таком именно смысле высказываются и др. исследователи, располагающие бо́льшим или ме́ньшим материалом наблюдений по активной иммунизации анатоксином. Однако, как бы ни убедительны были все имеющиеся данные по этому вопросу и как бы ни высока была практическая ценность этого нового метода, мы все-таки должны иметь в виду, что дальнейшее изучение свойств анатоксинов и их влияния на организм должно остаться в центре нашего внимания до тех пор, пока не выяснен будет целый ряд чрезвычайно интересных моментов, связанных с природой анатоксина и с его ролью в процессе активной иммунизации.

Продолжая дальнейшее экспериментальное изучение влияния дифтерийных анатоксинов на организм морской свинки, мы поставили себе задачей выяснить, не является ли метод иммунизации анатоксином—тоталь более активным и более надежным, чем иммунизация одним только токсоидом. С другой стороны нас интересовал вопрос об отношении иммунизированных свинок не только к токсину, но и к чистой культуре дифтерийных бацилл.

Наконец, последний вопрос, который поставлен был перед нами, это вопрос о длительности иммунитета и о передаче такового от родителей потомству.

Для постановки своих опытов мы пользовались имеющимися в нашем распоряжении анатоксинами 1 — 2 годичной давности, а также и свежеприготовленным. Анатоксины готовились нами путем прибавления к чистому токсину или к культуре дифтерийных бацилл 5‰ формалина и последующего выдерживания их в термостате при 48° в течение 6 суток. Все 7 серий анатоксинов предварительно испытаны были на их безвредность, установлена была их связывающая способность. Свинки иммунизировались троекратно под кожу с промежутками в 7—

8 дней (0,5—1,0—2,0 куб. см). 34 свинки иммунизированы были 3-мя различными сериями анатоксинов и по истечении 2 — 3 месяцев по окончании иммунизации они заражались или токсином или чистой культурой дифтерийных бацилл.

Большинство свинок выдержали до 300 смертельных доз токсина. Что же касается свинок, инфецированных культурой, то обычно они выдерживали 5 — 10 *куб. см* свежей, вирулентной культуры.

Однако у последних свинок мы получали на месте впрыскивания культуры ряд явлений в виде отеков, инфильтратов с последующими изъязвлениями и иногда с довольно обильным отделяемым из язв. Явления эти продолжались у некоторых свинок зачастую до 2—3 месяцев, а затем язвы зарубцовывались, оставляя на своем месте темные, непокрывавшиеся шерстью, пятна. Применяя во многих случаях местное лечение в виде компрессов из приготовленного нами дифтерийного антивируса, нам удавалось значительно быстрее достигнуть исчезновения местных явлений и ускорения процесса рубцевания. Такие же точно местные явления наблюдались нами и у тех иммунизированных анатоксином свинок, которым раньше впрыснуто было 200 — 300 смертельных доз токсина, а затем спустя месяц чистая культура дифтерийных бацилл с той только разницей, что явления эти выражены были значительно слабее и проходили быстрее даже без всякого местного лечения.

Одновременно с этим нас интересовал вопрос о судьбе дифтерийных бацилл в организме вышеупомянутых свинок после заражения их чистой культурой. Для этой цели мы извлекали шприцем из отеков на месте прививки культуры содержимое и подвергали его микроскопическому исследованию. В самом начале, не позже 2-го дня после прививки, мы в окрашенных мазках находили морфологически вполне сохранившиеся дифтерийные палочки; на 4-й, 5-й день мы палочек не находили, а в препарате встречались обломки их и зерна; на 8—9 день мы уже не находили обломков, а только изредка отдельные небольшие группы зерен, окрашенных по Gram'y. Что касается включений Babes-Ernst'a, то обычно уже на 2-й день мы их не могли обнаружить в мазках.

В одной из предыдущих работ мы на основании своих опытов могли убедиться, что при нагревании иммунизирующие свойства анатоксина значительно ослабевают. Наблюдение это мы имеем возможность еще раз подтвердить, так как свинки, иммунизируемые нагретым до 65° в течение 10 мин. анатоксином, выдерживали только 10—20 смертельных доз токсина и погибали уже от 1 *куб. см* дифтерийной культуры, введенной под кожу.

Вышеприведенные опыты показали, что иммунизированные анатоксином свинки приобретают достаточно прочную невосприимчивость не только по отношению к высоким дозам токсина, но и по отношению к чистой культуре дифтерийных бацилл, с той только разницей, что после введения культуры получаются местные явления в виде инфильтратов с изъязвлениями. Инфильтраты эти зачастую бывают довольно плотные, а изъязвления сопровождаются нередко обильным отделяемым.

Эти местные поражения являются, очевидно, результатом воздействия на подлежащие ткани самих дифтерийных бацилл, поскольку иммунитет у наших свинок носит исключительно антитоксический характер. Возможно также, что поражения эти являются результатом механического воздействия грубой эмульсии самих тел бактерий, нарушающих целость ткани и вызывающих воспалительные явления, которые сопровождаются образованием трофических язв и имеют склонность к медленному заживлению. Мы не решаемся пока окончательно высказаться по этому поводу, так как полагаем, что для решения этого вопроса нужны еще дальнейшие сравнительные опыты.

В одной из своих предыдущих работ нами высказано было предположение, не подкрепленное еще достаточным количеством опытов, что предложенный Ramon'ом анатоксин-тоталь не обладает какими либо преимуществами перед обыкновенным анатоксином. Для окончательного выяснения этого вопроса нами поставлены были опыты иммунизации 35 свинок анатоксином, приготовленным из цельной культуры дифтерийных палочек путем прибавления к ней 5‰ формалина и выдерживания этой смеси в термостате при 48° в течение 6 дней. Перед употреблением анатоксины эти испытывались обычно на их безвредность на морских свинках.

Для активной иммунизации мы применяли анатоксин-тоталь как свеже приготовленный, так и 3-х месячной давности. Иммунизированным этим анатоксином свинкам впрыскивалось спустя 2 месяца по окончании иммунизации токсин или свежая культура дифтерийных бацилл. Как и в предыдущей серии опытов, большинство свинок выдерживало до 300 смертельных доз токсина. На впрыскивание 5 *куб. см* чистой культуры большинство иммунизированных свинок реагировало образованием инфильтратов и изъязвлений на месте впрыскиваний, которые легко поддавались действию компрессов из антивируса. Контрольные опыты применения компрессов из бульона эффекта не давали и свинки эти погибали при явлениях нарастающего истощения на почве развивающихся некротических язв с обильным отделяемым.

Опыты эти окончательно убедили нас в том, что о каких-либо преимуществах при иммунизации анатоксином-тоталь говорить не приходится, тем более, если принять во внимание еще то обстоятельство, что уже сам процесс иммунизации анатоксином-тоталь вызывал у некоторых наших свинок более резкие реактивные явления со стороны кожи, чем иммунизация одним только чистым анатоксином. Правда, реакция со стороны кожи не имела тенденции к распространению, носила строго ограниченный характер небольшого инфильтрата без перехода в изъязвления.

Инфильтраты эти обычно сами рассасывались без всяких последствий; только у двух свинок получились на месте инфекции анатоксина-тоталь небольшие язвочки с необильным отделяемым, которые, однако, быстро исчезли под влиянием 2—3 компрессов из антивируса.

Интересно упомянуть здесь, что из 23 свинок, на которых испытывалась безвредность наших анатоксинов, 5 свинок спустя 9 месяцев после впрыскивания выдержали 100 смертельных доз токсина, 8 свинок перенесли 10 смертельных доз, 4 свинки выдержали только 5 смертельных доз. Что касается остальных 6 свинок, на которых испытана была безвредность анатоксина - тоталь, то 3 из них погибли от впрыскивания им, спустя 2 месяца, 5 *куб. см* дифтерийной культуры, а остальные 3 свинки выдержали 5 смертельных доз токсина. Таким образом мы видим, что и однократные впрыскивания анатоксином вызывают в организме свинок довольно высокий иммунитет; кроме того и эти опыты показали, что каких-либо преимуществ анатоксин - тоталь не представляет, так как у свинок после впрыскивания им дифтерийной культуры в количестве 1—2 *куб. см* получались довольно большие инфильтраты с некротическими язвами на местах впрыскивания культуры.

У 10 иммунизированных различными анатоксинами свинок нам удалось установить наличие в крови от 1/2 до 3 антитоксических единиц, при чем следует отметить, что 3 антитоксические единицы установлены были у свинок, выдержавших введение 100 смертельных доз токсина после предварительной иммунизации их анатоксином высокого качества. Опыты эти достаточно убедительно говорят за то, что иммунитет, полученный после введения анатоксина, является достаточно стойким, что безусловно подтверждает еще раньше высказанное нами мнение по поводу ценности этого нового метода активной иммунизации против дифтерии.

По вопросу о длительности иммунитета мы располагаем материалом наблюдений на 4 морских свинках, иммунизированных анатоксином 2 1/2 года тому назад и сохранившихся у нас в питомнике под особым наблюдением. У этих свинок реакция Schick'a дала отрицательный результат, а после впрыскивания им под кожу 300 смертельных доз токсина или 5 *куб. см* свежей вирулентной дифтерийной культуры они остались в живых. У двух из этих свинок число антитоксических единиц в крови доходило до 10.

Большой интерес с нашей точки зрения представлял вопрос о том, передается ли иммунитет, вызванный анатоксином, от родителей потомству. Для выяснения этого вопроса мы полученных от иммунизированных самок молодых свинок, достигших веса в 200—300 гр испытывали при помощи реакции Schick'a и заражали их токсином или свежей культурой дифтерийных бацилл. Таких молодых свинок у нас было под опытом 18. Все 18 свинок реагировали по Schick'y отрицательно, 6 свинок совершенно безболезненно перенесли 50 смертельных доз токсина, 5 свинок остались в живых от 10 смертельных доз токсина, у 4-х свинок в крови констатировано наличие 3-х антитоксических единиц, 3 свинки погибли после впрыскивания им 1 *куб. см* дифтерийной культуры.

Эти немногочисленные, но достаточно убедительные опыты показали, что иммунитет по отношению к дифтерийному токсину передается от активно иммунизированных самок потомству. Переданная, однако, потомству невосприимчивость к дифтерийному токсину, не высокая по сравнению с невосприимчивостью, получен-

ной у родителей самок, но вполне достаточная, чтобы предохранить молодых свинок от смертельных доз дифтерийного яда. Обстоятельство это приобретает огромное практическое значение по отношению к людям; весьма важно еще проследить, как долго держится эта наследственно переданная невосприимчивость и каковы колебания ее в зависимости от возраста и индивидуальности отдельных организмов. В этом направлении нужны дальнейшие исследования.

На основании вышеприведенных опытов на 125 морских свинках мы можем сделать следующие выводы.

1. Иммунизированные анатоксином морские свинки приобретают высокую степень невосприимчивости не только по отношению к дифтерийному токсину, но и по отношению к чистой культуре дифтерийных бацилл. Однако последующее заражение иммунизированных свинок чистой культурой вызывает ряд кожных явлений, которые обычно легко поддаются лечению специфическим антивирусом, приготовленным из дифтерийных бацилл.

2. Иммунизация свинок анатоксином-тоталь, как это рекомендуется Ramon'ом, никаких особых преимуществ перед иммунизацией токсоидами не представляет, являясь вместе с тем практически менее приемлемой, так как вызывает во многих случаях неприятные местные явления на коже.

3. Однократные впрыскивания анатоксина в количестве 5 *куб. см* вызывают у многих свинок достаточно высокий и стойкий иммунитет по отношению к токсину или культуре.

4. У иммунизированных нами анатоксином свинок иммунитет сохранился в течение $2^1/_2$ лет по отношению к 300 смертельным дозам токсина или 5 *куб. см* вирулентной культуры дифтерийных бацилл.

5. Активно иммунизированные анатоксином морские свинки передают невосприимчивость к дифтерийному токсину потомству. Некоторые молодые свинки, рожденные от иммунизированных матерей, выдерживали до 50 смертельных доз дифтерийного токсина.

6. Вопрос о наследственной передаче иммунитета по отношению к дифтерийному токсину должен быть подвергнут дальнейшей разработке.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Иваболинский и Гитович. Журнал Микроб. Патолог. и инфекц. болезн. Том II. Вып. 3; Zeitschr. f. Immunitätsf. etc. Bd. 47; Журнал эксперим. биологии и медиц. № 14; Zeitschr. f. Immunitätsf. etc. Bd. 52; Врачебное дело № 10—11—1929 г.; Münch. med. Wochenschr. № 5—1930; Вестник современ. медицины № 22—1929 г.

Из Исследовательского И-та по иммунитету. Berlin—Dahlem.

Сравнительные наблюдения над белковой анафилаксией у туберкулезных морских свинок и нетуберкулезных контролей.

E. Friedberger и D. Cajzago.

Туберкулезный организм обладает повышенной реактивностью не только в порядке специфической реакции по отношению к туберкулину, но и вообще к другим белковым телам, напр., пептону. Наблюдения эти отмечались уже десятки лет тому назад. Со времени работ Friedberger'a и Schütze стало известно, что и сам антиген туберкулезной палочки может при определенных условиях эксперимента в порядке сенсибилизации и реинъекции выявить картину повышенной чувствительности. Больше того, даже одним туберкулином удавалось, как известно, животных сенсибилизировать и создавать анафилактическое состояние (см. литературу в монографии об анафилаксии).

В противоположность этому совершенно отсутствуют, насколько нам известно, сравнительные наблюдения над поведением препарированных белком туберкулезных животных и нетуберкулезных контролей. Единичные наблюдения Friedberger'a говорили как будто за то, что туберкулезные животные, несмотря на присущую им вообще повышенную реактивность, в целом оказывались менее чувствительными к анафилаксии, нежели соответственно обработанные нетуберкулезные контроли. Это само по себе и не казалось удивительным. Известно же нам, что и при других инфекциях, напр., при кори у людей понижена сверхчувствительность по отношению к белку сенсибилизации, что Bessau считает повышенной резистентностью ко всем реакциям антиген-антитело.

Далее, из старых опытов Гартоха и Сыренского известно, что сенсибилизированные белком свинки на высоте трипанозомного заболевания, в агонии, менее чувствительны к реинъекции нежели не зараженные контроли. Впрочем, согласно исследованиям этих авторов это явление объясняется исключительно, как результат обеднения комплементом перед смертью.

Но при хронической инфекции, при которой на высоте болезни еще достаточно комплемента, эти соотношения еще не исследовались. Если рассматривать инфекцию, и в особенности хроническую инфекцию, как аналог анафилаксии, в духе инфекционной теории Friedberger'a, то можно было ожидать, что у свинок,

подвергшихся как бы двойной сенсибилизации — чужеродным белком и туберкулезной инфекцией, — белок должен оказать другое действие при реинъекции, нежели у нетуберкулезных и только одним белком сенсибилизированных животных. Мы имеем здесь в самой туберкулезной инфекции как бы беспрерывную цепь сенсибилизирующих и шок — выявляющих моментов, вызываемых телами туберкулезных палочек в низких сублетальных дозах.

Известно, что у животных, обработанных различными белками, реинъекция одним белком в сублетальной дозе повышает величину смертельной дозы при реинъекции другого белка, хотя разница по исследованиям, как школы Friedberger'a, так и по данным Kerssner'a и Ecker'a при сенсибилизации белковыми смесями, не велика. В связи с этим можно было предположить, что и инфекционный туберкулезный процесс делает животных менее чувствительными к белку предварительной обработки. Вследствие этого мы приступили к определению смертельной дозы белка при реинъекции у сенсибилизированных белком туберкулезных животных и соответственно здоровых контролей.

В опыт было введено большое количество морских свинок из одного источника и равного веса. Сначала половина животных была заражена подкожно в левую ингвинальную область большой дозой чистой культуры туберкулезных палочек (*Typus humanus*). Через 10 дней зараженные животные и здоровые контроли сенсибилизировались 0,05 см. бараньей сывороткой, а через 21 день у обеих групп точно определялась сила анафилактической реакции по отношению к бараньей сыворотке. К этому времени у всех туберкулезных животных уже отмечались отчетливые симптомы, в частности — ясно ощущаемое набухание паховых желез.

Всего в этих опытах мы употребили в 3-х сериях 20 resp., 30 resp., 40 морских свинок (все самцы), из которых половина всегда заражалась туберкулезом.

Ниже мы приводим более подробное описание одной из 3-х серий одинаково протекавших опытов.

15/I — 30 г. 40 морских свинок (200 — 280 гр. первоначального веса) разделены на 2 группы таким образом, что веса животных в одной по возможности соответствовали таковым в другой. Затем в тот же день в одной группе 20 морских свинок подкожно заражались эмульсией туберкулезных бацилл (*Typus humanus*). Через 10 дней все 40 животных получили подкожно по 0,5 сс. разведения 1:10 (= 0,05) бараньей сыворотки.

В то время, как среди контрольных животных в период до реинъекции погибло только 2 животных, среди туберкулезных пало 9, при чем у всех последних обнаружены были отчетливые туберкулезные изменения. 14/II последовала реинъекция для определения смертельной дозы бараньей сыворотки. К этому времени туберкулезное заболевание было на высоте, но все-ж 14/II оставшиеся в живых свинки чувствовали себя относительно хорошо, что подтверждается и тем, что у части из них отмечена даже прибавка в весе, у части — очень незначительное падение веса.

Во всяком случае внешне все животные были еще веселы.

Данные определения смертельной дозы у опытных животных и у контролей приведены в нижеследующей таблице. Из таблицы

Туберкулезные животные						Контроли				
№	Вес 15.I	Вес 14.II	Доза при реинъекции	Результат	Симптомы tbc	№	Вес 15.I	Вес 14.II	Доза при реинъекции	Результат
12	270	230	0,01	Никаких призн.	+ +	36	200	300	0,01	Никаких симпт.
6	235	280	0,05	„	+ +	32	220	275	0,05	Слабые.
20	250	270	0,05	„	+ +	33	245	265	0,05	„
7	210	240	0,07	Слабые	+ +	39	240	280	0,05	„
14	250	240	0,07	„	+ +	23	235	255	0,05	„
16	255	250	0,07	„	+	26	230	300	0,05	Мерт. чрез 3 м.
17	180	210	0,07	Мерт. чрез 10 м.	+	27	210	295	0,05	„ „ 4 „
8	250	230	0,08	„ „ 1 „	+	35	210	280	0,05	„ „ 4 „
9	275	250	0,08	„ „ 2 „	+ +	22	270	370	0,06	Сл. симпт.; жива
11	215	220	0,08	„ „ 3 „	+ +	21	250	340	0,06	Мерт. чрез 3 м.
13	205	250	0,1	„ „ 3 „	+ +	25	220	190	0,06	„ „ 3 „
						28	220	315	0,06	„ „ 3 „
						30	240	310	0,06	„ „ 5 „
						31	260	345	0,06	„ „ 3 „
						40	240	335	0,06	„ „ 3 „
						24	220	285	0,07	„ „ 2 „
						39	210	230	0,07	„ „ 4 „
						34	210	300	0,07	„ „ 4 „

следует, что у туберкулезных животных, степень туберкулезного процесса у которых мы обозначили + и + +, смертельная доза приближается к 0,08; напротив, среди сенсибилизированных белком здоровых контрольных свинок часть погибла при 0,05 и все кроме одной (7 животных) погибли при дозе в 0,06.

Таким образом, мы можем отметить, что морские свинки, пораженные в большей или меньшей степени туберкулезом и предварительно сенсибилизированные, переносят при реинъекции большее количество белка, нежели аналогично сенсибилизированные контрольные. Разница не очень велика, но так как она налицо во всех 3-х сериях опытов, охватывающих 90 животных, то в существовании ее не приходится сомневаться.

Специфическое и неспецифическое лечение гонорреи.

Forssman (Lund).

В излагаемой работе не принимается во внимание ни обычное лечение гонорреи применением местно антисептических жидкостей, ни лечение *Balsamica* и пр. Здесь речь будет идти лишь о лечении этой болезни подкожными, внутримышечными или внутривенными инъекциями.

Сюда относящиеся специфические методы лечения — это отчасти сывороточная, отчасти вакцинная терапия. Сывороточная терапия, при применении которой некоторыми исследователями получены хорошие результаты, очевидно в настоящее время уже сошла со сцены. Экспериментальных оснований для такой терапии и не было. В соответствующих сыворотках не доказано определенно ни наличие антитоксина против вероятных гонококковых токсинов, ни бактериолитическое действие их на гонококки. Благоприятное действие на гоноррейные поражения, наблюдаемое от времени до времени, может быть, без натяжки объяснено чисто сывороточным эффектом, который следовательно не зависит от того, было ли животное, у которого взята сыворотка, обработано гонококками или нет. Полученные таким образом результаты должны быть отнесены за счет неспецифической терапии, о которой будет подробнее речь ниже.

В противоположность сывороточной — вакцино-терапия гонорреи привлекает к себе все большее внимание и широко применяется. При этом исходят из того, что впрыскивание вакцины должно повести к образованию антител в человеческом организме, вследствие чего погибают гонококки и болезнь излечивается. Условием успешности такого лечения является полноценность применяемой вакцины, т. е. в ней должен быть антиген либо в виде гонококков, либо в виде антиген-содержащих продуктов, их распада или обмена веществ.

При исследовании некоторых продажных вакцин Buschke и Langer показали, что даже в относительно свежем виде (24 ч.) в них часто нет окрашиваемых гонококков, а последние аутолизированы. А так как подобные аутолизаты часто не имеют никакой антигенной ценности (Lange) и эти вакцины действительно не содержат антигена, то очевидно они должны быть забракованы. Против применения же вакцин с большим количеством убитых, но красящихся гонококков, где по этому с правом можно предположить наличие большого количества антигена, с точки зрения иммунитета не должно быть никаких возражений.

Вопрос сводится к тому, имеют ли вообще подобные вакцины терапевтическую ценность и, при положительном ответе — на чем эта последняя основывается. Ответ на этот вопрос можно получить лучше всего, вникнув как обстоит дело с иммунитетом при гонорреи. Как известно, к этой болезни у человека (единственного животного организма, у которого гонорреа появляется как инфекционная болезнь), повидимому, нет никакого иммунитета, так как тотчас же по излечении длительной или короткой гонорреи он также восприимчив к новому заражению, как и здоровый, никогда не зараженный гонорреей субъект. А если сама болезнь, при которой в организме человека живет и распадается масса гонококков, не способствует выработке иммунитета, то, право, нет никаких данных за то, что последний может быть вызван инъекциями вакцин. Впрочем совершенно неизвестно, каким образом организм преодолевает гонорреею. С помощью антител процесс этот, повидимому, не совершается, ибо хотя комплемент — связывающие вещества—агглютинины и преципитины—образуются, но они, согласно единогласному мнению всех исследователей, не имеют значения для наступления иммунности, а других антител мы при гонорреи не имеем. И фагоцитоз также, повидимому, не играет никакой роли, так как общеизвестно, что гонококки не повреждаются заметно фагоцитами. Из этого с очевидностью следует, что действие гонококковой вакцины не обуславливается выработкой антител, прямым доказательством чего служит также и то, что в случаях благоприятных, результат сказывается часто быстро, уже на следующий день, что было бы невозможно, если бы действие вакцины основывалось на выработке антител. В последнем случае прошло бы несколько дней пока можно было бы заметить образование антител и еще больше времени пока образование антител достигло бы нужной для терапевтического эффекта силы. К этому надо прибавить и то, что поражения слизистой — в мужской и женской уретрах, — согласно почти общим наблюдениями, не поддаются действию вакцинации, что, естественно, имело бы место, если бы вакцинация вела к образованию антител. Противоположные данные, имеющиеся в литературе и время от времени вновь появляющиеся, определенно неверны. Напротив, уменьшение гнойных отделений при повышенной температуре после инъекций не подлежит никакому сомнению. Это наблюдается и при лихорадочных приступах любого происхождения, но по исчезновении лихорадки отделения вновь появляются. Только в единичных редких случаях наступает при гонорреи слизистой излечение в результате вакцинации. Однако это не более частое явление, чем излечение гонорреи неспецифическими инъекциями, или после тяжелой лихорадки, или самопроизвольно. Таким образом хороший эффект вакцинации проявляется исключительно при осложнениях гонорреи, а именно, при простатитах, эпидидимитах. конъюнктивитах, артритах и иногда при сальпингитах. Быстрый эффект — явление общее для гонококковой вакцинации и неспецифической терапии и так как, согласно вышедоказанному, при гонококковой вакцинации, повидимому, не проявляется действие никаких специфических фак-

торов, то остается предположить, что наблюдаемые иногда благоприятные результаты при этом способе лечения основаны исключительно на неспецифическом раздражении гонококковой вакциной подобно тому, как это имеет место при лечении этой болезни другими бактериальными вакцинами, и точно также, как действуют на организм белковые и, возможно, липоидные растворы, поэтому лечение гонококковой вакциной—одна из форм неспецифической терапии.

Таким образом весь вопрос должен быть рассмотрен в области неспецифической терапии.

Применяемые при этой терапии вещества многообразны. На первом месте по эффективности, а также и дешевизне, стоит молоко, которое и я, главным образом, употреблял в моих работах. Я полагаю, что не стоит труда перечислять здесь все другие фабричные рекламируемые препараты. Ограничусь лишь упоминанием *Aolan*, препарата из молочного белка, а также и *Omnadin*, состоящего из смеси 1) липоидов, 2) различных жиров, 3) белок содержащих продуктов обмена веществ бактерий.

Коротко скажу по поводу способа применения этого неспецифического вещества. Подобно тому, как и при применении вакцин и сывороток, неспецифические вещества, как правило, вводятся подкожно, внутримышечно или внутривенно. Кроме того Müller рекомендует еще и внутрикожное введение, как очень действительное и в то же время безвредное.

Впрочем непосредственные последствия внутривенных инъекций часто настолько резки (сильная лихорадка, даже смертельный исход), что я в последние годы совсем от них отказался, несмотря на то, что терапевтический эффект при этом не редко поразителен (Ichikawa и др.). С другой стороны, подкожные инъекции, по моему, действуют слишком медленно и слабо. В отношении внутрикожной — у меня незначительный опыт. Внутримышечный способ введения я нахожу, судя по его действию, хорошим и в нижеследующих опытах он, как правило, применялся. Таким образом, при моих неспецифических инъекциях я применял молоко. В каких же дозах? При неспецифической терапии даже маленькие колебания в дозировке уже значительно влияют на действие препарата. Так, как правило, недействующие (слишком малые) дозы и угнетающие (слишком большие) лежат близко друг от друга, но по обе стороны терапевтически полноценной дозы, как доказал Weichardt и прекрасным примером чему служат условия при Metallsalztherapie Walbum'a. Впрочем в отношении инъекций молока у человека, повидимому, допустима большая свобода в дозировке, она колеблется в зависимости от возраста пациента, у взрослых от 4—10 к. с. Иногда можно даже 1 к. с. вызвать резкую реакцию, но это исключение. Из 12 больных гонорреей, которым я внутримышечно вводил 1 к. с. молока, только у двоих было свыше 38° и только у одного из них несколько больше 39°, в то время, как после введения 10 к. с. температура почти у всех поднялась до 39—40—41°.

Надо все же при этом помнить, что реакция зависит не только от дозировки, но также и от состояния организма. Ткани, которые

уже возбуждены или усталы, реагируют совершенно иначе, нежели ткани в покое, и больные органы иначе, нежели здоровые (Petersen). Молоко для этой цели должно быть возможно более свежим. Впрочем, говорят, будто свеже-доенное стерильное молоко не действительно. Это указание неправильно. В этом я убедился при своих опытах над животными. Такое молоко почти также действительно, как и молоко, которое после нескольких часов пересылки при 10—15°, хранится несколько часов в леднике. Такое молоко уже содержит однако много бактерий, число и род которых меняется в зависимости от первоначального загрязнения и условий роста. Но бактерии, т. е. их составные части и продукты обмена — вообще сильный неспецифический раздражитель, что отмечает Weichardt. Несмотря на это, при наличии небольшего количества бактерий, вряд ли приходится думать, что к аспецифическому действию молока, причастны бактерии, а не молоко, как таковое. Если же дать возможность бактериям размножаться в большем количестве в течение нескольких дней, то очевидно, что молоко при этом так изменится и содержание бактерий будет так велико, что действие молока совершенно извратится.

Для стерилизации молоко кипятят. Многие рекомендуют 5 м., не больше, так как при долгом кипячении эффективность повидимому уменьшается. На этом же основании я снизил срок кипячения до 2 мин. Во всяком случае молоко при этом не стерильно, в чем можно убедиться после нескольких дней хранения его. Убиваются только вегетативные формы; имеющиеся споры остаются в большом числе нетронутыми. Несмотря на то, что вводится, следовательно, спороносодержащее молоко, я при нескольких тысячах инъекций на людях, морских свинках и мышах ни разу не видел заражения. [2]) Очевидно споры фагоцитируются в организме и погибают.

При внутримышечной инъекции молока при гонорреи наблюдается преимущественно следующий терапевтический эффект. В единичных редких случаях — излечение через несколько дней не только осложнений, но также и поражений слизистой, это я сам наблюдал несколько раз. Как правило же, действие сказывается лишь на осложнениях, подобно тому, как это имеет место (см. выше) при вакцинотерапии. На некоторые из последних, как простатиты, эпидедимиты действие так велико, что например отечный, чрезвычайно чувствительный эпидедимит с краснотой кожи уже на следующий день почти нечувствителен, краснота исчезает и опухоль значительно спадает. Тоже относится и к чувствительности и отечности при простатитах. Затем воспалительные симптомы на следующий день уменьшаются. В отдельных случаях, в исключительных, должен сказать, — наблюдается все же сопротивляемость лечению, из 36 случаев эпидедимита лишь в 3-х, в то время как в остальных — реакция протекала в упомянутой благоприятной

[1]) Я исхожу здесь из предпосылки, что молоко получается в хороших гигиенических условиях.

[2]) Из другого источника, где принципы молочной гигиены плохо проводились, мне сообщили случаи гангренозного заражения после инъекции.

форме. Гонорреиные конъюнктивиты, при лечении которых у меня нет значительного опыта, так как они все обрабатывались в глазном отделении, протекали, согласно многочисленным отзывам, так, что гиперемия и отделяемое сначала увеличивались, после чего выделения часто быстро уменьшались, гонококки исчезали и глаз постепенно принимал свой нормальный вид. Конечно, как и при других гонорреиных осложнениях возможны иные результаты. При заболевании суставов, напротив, реакция не протекала столь же хорошо, как при упомянутых осложнениях. Иногда впрочем результат блестящ, иногда незначителен, или совсем отсутствует. При лечении сальпингитов открываются большие возможности, хотя далеко не столь хорошие, как при эпидедимите. Результат внутримышечных впрыскиваний молока неспецифической терапии, — следовательно, по меньшей мере равноценен таковому при лечении гонококковой вакциной, согласно же моему опыту даже значительно лучший.

Какова же реакция организма, на внутримышечные впрыскивания помимо уже упомянутого действия на гонорреиные осложнения молока?

Чисто местно чрез один или несколько дней появляется проходящая легкая припухлость или чувствительность. Из общих симптомов на первом плане привлекает к себе внимание лихорадка. Она начинается не так резко и не так быстро, как например при неспецифической терапии внутривенным введением бацилл, когда чуть ли не чрез 25 мин. после инъекции уже появляется сильный озноб и температура немедленно поднимается, достигая чрез 1 день высшей точки в 39,5 — 40 — 41° или больше.

При внутримышечных инъекциях или совершенно не бывает озноба, или небольшая дрожь в продолжении нескольких часов и температура поднимается и достигает высшей точки — 39 — 40°, даже 41° в течение 6 — 7½ час. после инъекции. Кривая № 1 типична для инъекции 10 к. с. молока. На следующий день, температура значительно падает с тем, чтобы на второй день после инъекции спуститься ниже нормы и затем достигнуть нормы. В отдельных случаях температура впрочем поднимается только немного выше 38°.

Изменения крови после неспецифической терапии, подобно лихорадке, известны уже давно. Изменения крови касаются как плазмы, так и клеточных элементов. Наиболее важное изменение плазмы проявляется в коагуляционной способности. Последняя резко повышается, согласно данным, уже в несколько минут, вследствие размножения гистогенных тромбопластических веществ. Затем появляется суб-хроническое повышение в связи с другими общими симптомами, что, повидимому, обусловлено клеточными реакциями, и, наконец, переходит в более хроническое повышение коагуляционной способности, в связи с увеличением фибриногена — с длительностью в 8 — 12 дней. Это изменение скорости коагуляции имеет большое значение для приостановки кровотечений.

Кроме того возрастает и, часто значительно, количество уже наличных нормальных и иммунных антител.

Что касается клеточных изменений крови, то отчетливей всего выступают колебания в числе белых кровяных телец. Вскоре после инъекции число их падает, с тем, чтобы затем — часто значительно — повыситься. Рано наступающая лейкопения появляется быстро, во многих случаях согласно Müller'y. (после *Aolan*'-инъекции) уже чрез 1 мин. „Лейкопения касается исключительно, или во всяком случае главным образом, нейтрофильных лейкоцитов в то время, как лимфоциты", согласно тому же Müller'y „в большинстве случаев совершенно не уменьшаются в числе, или же, если это и имеет место, то в очень незначительной степени".

При повторных инъекциях лейкопения увеличивается. Причина этих изменений объясняется Weichardt первоначальным торможением и последующей стимуляцией функций костного мозга, соответственно лейкопении и лейкоцитозу.

Между тем Müller доказал, что колебания так велики и так быстро наступают, что сами по себе объяснения Weichardt'a недостаточны. Основываясь на исследовании над людьми и животными, он полагает поэтому, что в организме в первую очередь происходит изменение в распределении лейкоцитов, а именно, часть их скапливается в сосудах области *Splanchnicus*, главным образом в сосудах печени, затем лейкоциты освобождаются из этих мест скопления и вместе с лейкоцитами, вновь образованными костным мозгом, обусловливают последующий лейкоцитоз.

Прослеживая точно температуру и колебания лейко- и лимфоцитов при эпидедимитах после введения 10 к. с. молока, я попытался проследить изложенные выше отношения. Мною приводится ряд кривых, на которые представлены результаты указанных измерений и вычислений. Кривые так вычерчены, что на абсциссе каждому квадрату соответствует 1 ч. 40 м.; исключение составляет промежуток между двумя последними наблюдениями, где число часов указано в цифрах. Как видно из величин, на кривых, т.-е. на ординатах, даны абсолютные числа лейкоцитов и лимфоцитов. Там, где при одинаковой высоте ординат даны два числа в тысячах, косо поставленные цифры обозначают число лимфоцитов, горизонтально поставленные — лейкоцитов.

Далее, температурные кривые основаны на измерениях, сделанных, главным образом, одновременно с взятием пробы крови. Все рассматриваемые подсчеты крови произведены одним и тем же лицом, д-ром N. Bercquist. Для определения % ошибки при счете взяты были одновременно у одного и того же пациента большая серия проб из вытекающей из надреза крови и каждая проба сосчитана. Сосчитывались всегда, как это обычно практикуется при всех подсчетах, 100 полей зрения. При этом оказалось, что % наибольшего отклонения от среднего при всех подсчетах для лейкоцитов равнялся 14, для лимфоцитов 10%.

По Müller'y и др. вслед за инъекцией, как выше упомянуто, наступает лейкопения. Как мы видим из кривых, это имеет место в большинстве случаев, но отнюдь не всегда. Часто величина падения лежит в пределах ошибки опыта. Иногда она все же значительна. Однако эта лейкопения может уже чрез 10 м. сме-

ниться увеличением или колебанием числа лейкоцитов, как на кривой 2 и 6. Наконец, число лейкоцитов, правда редко, может непосредственно после инъекции увеличиться. См. кривую 4 и особенно 8, в последнем случае число лейкоцитов в течении 10 м. повысилось с 5900 до 7400 и еще чрез 10 м. до 10200, чтобы затем несколько понизиться и позже вновь подняться. Все это относится к первым 30 мин. после инъекции. По истечении этого времени наступает обычно повышение, за исключением 2 случаев, когда число лейкоцитов пред лечением было очень высоко (кривая 3 и 9). Описанное здесь повышение не стоит ни в какой прямой связи с лихорадкой, что видно из сравнения например кр. 1а, на которой температура повышена с 37,2° (37,7°) до 40,1°, а количество лейкоцитов увеличилось с 4600 до 8200 и кр. 10, где изображен подъем температуры с 37,6° (37,4°) только до 39,3° и, одновременно, повышение числа лейкоцитов с 5350 до 11.100.

Если сравнить эти колебания в содержании лейкоцитов с содержанием лимфоцитов, то видно, что в первые 30 м. изменение лимфоцитов воспроизводит в миниатюре таковое лейкоцитов (исключение составляет кр. 3, где развитие вначале идет в противоположных направлениях, но где однако величина падения resp. повышения находится в пределах ошибки). Из сравнения величины падения лейкоцитов и лимфоцитов следует, что часто, повидимому, они находятся в полном соответствии с их абсолютными числами.

Напротив, в последнем участке кривые лимфоцитов идут в большинстве случаев вниз, при чем одновременно кривая лейкоцитов (и температуры) достигает вершины, на что также указал и Müller в своих исследованиях. На кривой 8 число их однако не изменяется, а на кр. 4, также и на 10, даже немного увеличивается. Кривая лимфоцитов, которая при лейкоцитозе понижается, вновь подымается одновременно с падением кривой лейкоцитозной, и все возвращается опять к норме.

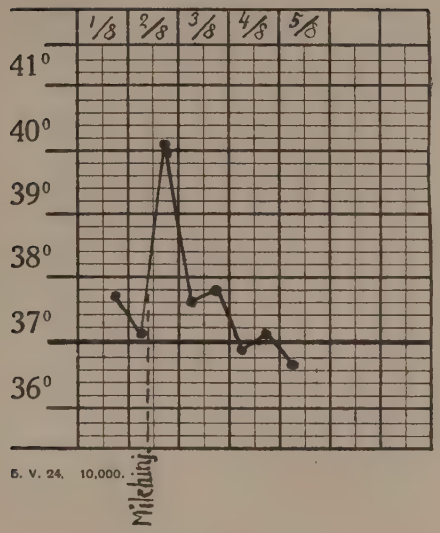
Что изменения лимфоцитов не параллельны также и температурной кривой видно из сравнения крив. 1а и 8, где в обоих случаях колебания температуры почти совпадают, между тем как кривые лимфоцитов сильно разнятся.

Все эти колебания величин лейкоцитов и лимфоцитов, повидимому, сложнее, чем до сих пор полагали и указывают на наличие сложности механизма регуляции.

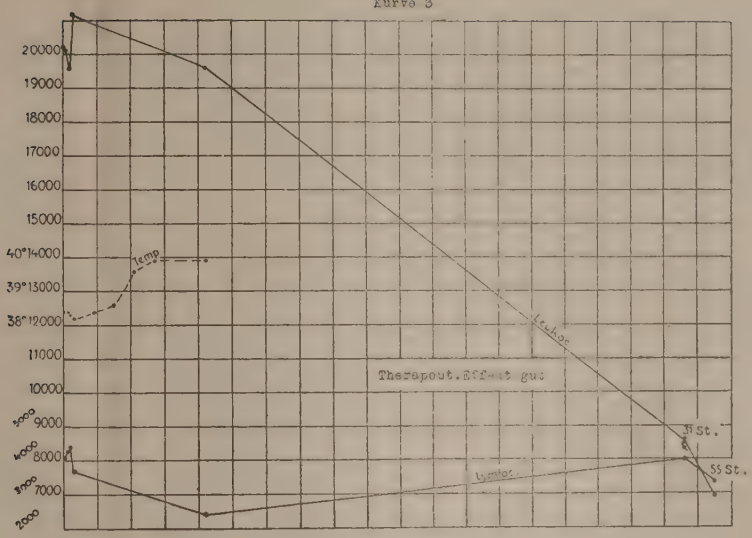
Что же, наконец, касается терапевтического эффекта, то проследим его связь с излагаемыми обстоятельствами.

Терапевтический эффект проявляется уже на первый день и в течение последующих увеличивается. Следовательно он должен быть в связи с ранней стадией той пертурбации, которую неспецифическая инъекция вызывает в организме. Как только эта стадия окончилась — в первые два дня — организм напр., при эпидемитах подвержен рецидиву, таким образом беззащитен, (никакого иммунитета против гонорреи нет даже в набухшем органе) и все это, несмотря на то, что глубокие изменения в результате инъекции, повидимому, очень долго остаются в организме, как это следует из исследований Pick и Hashimotos. Эти исследования пока-

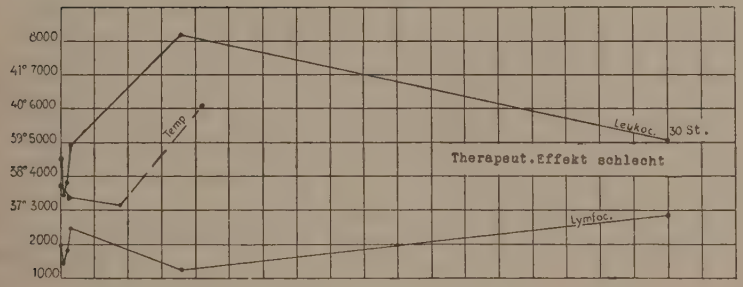
Кривая № 1.



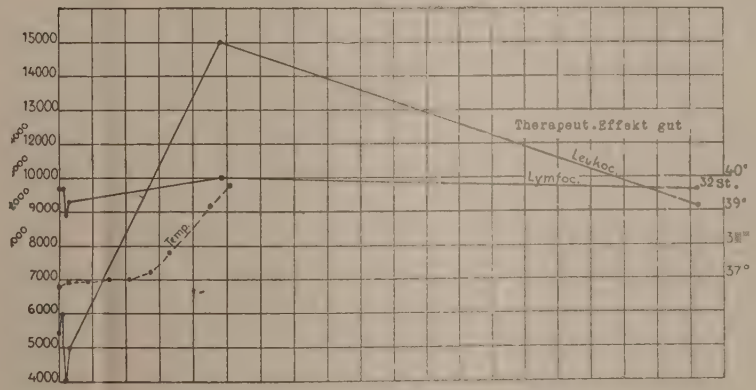
Kurve 3



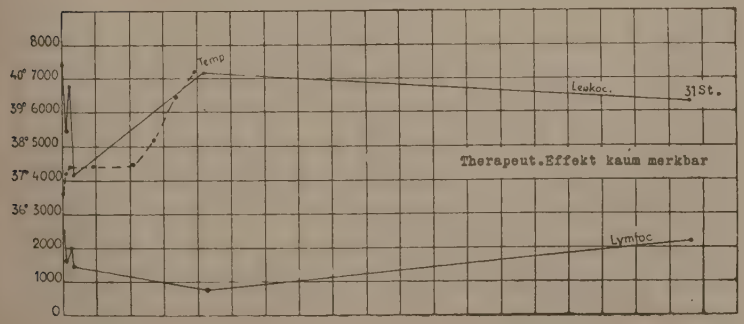
Kurve Ia



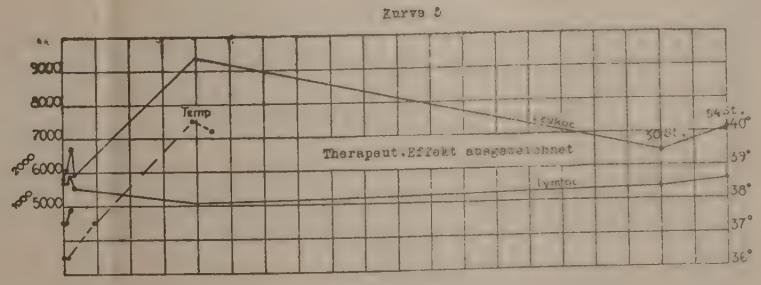
Kurve 4



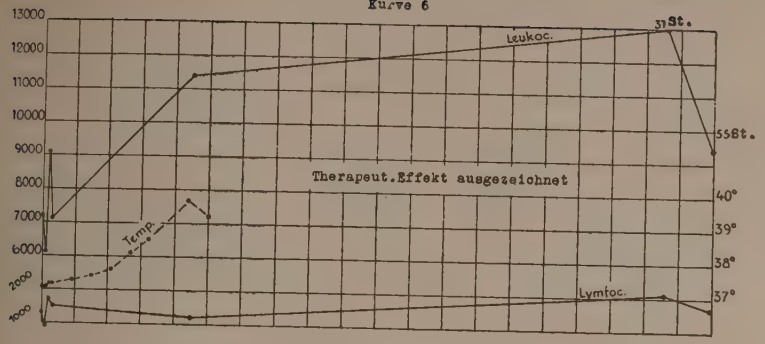
Kurve 2



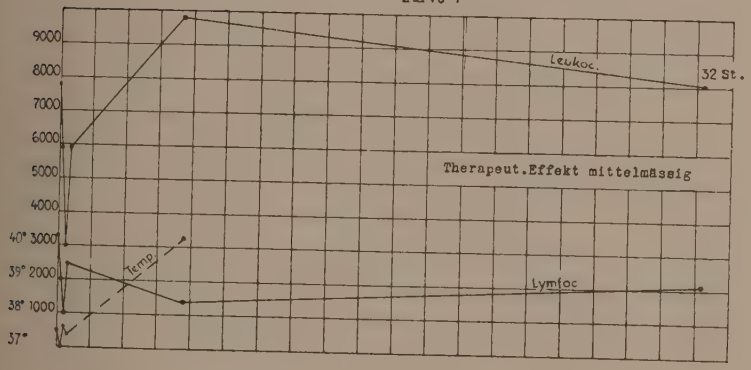
Kurve 5



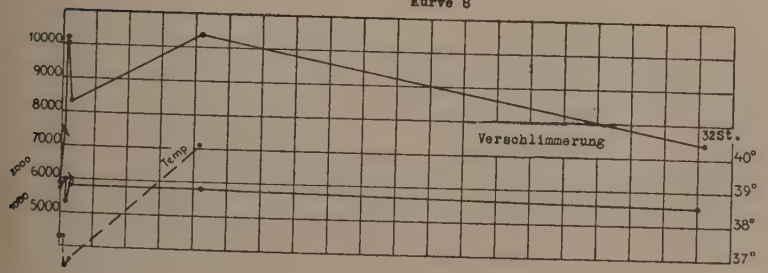
Kurve 6



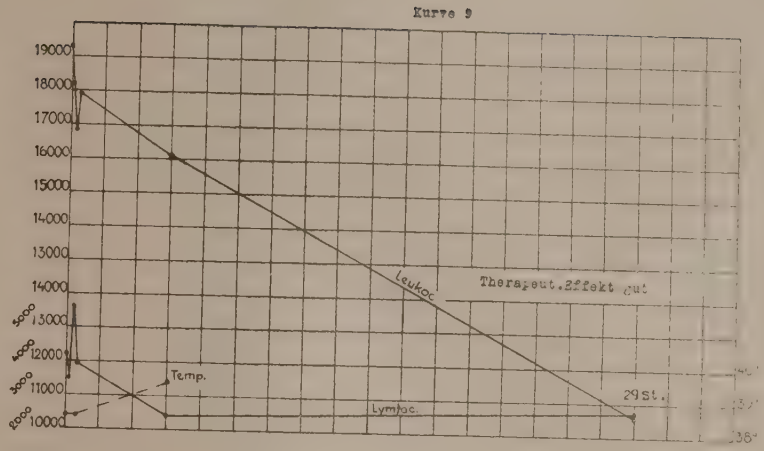
Kurve 7



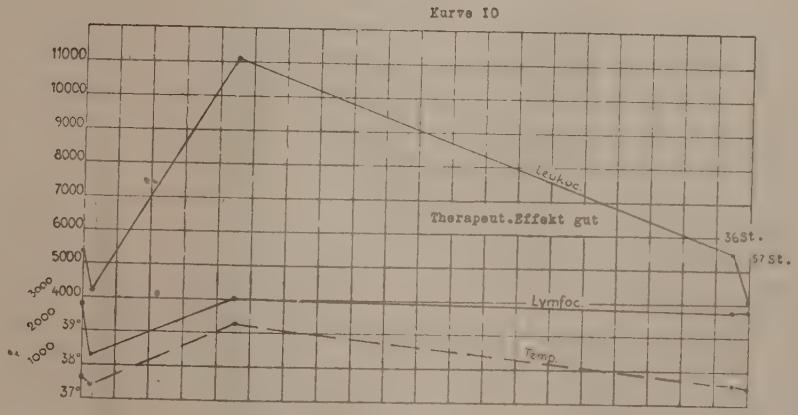
Kurve 8



Kurve 9



Kurve 10



зали, что инъекция морской свинке даже в дозе 0,001 к. с лошадиной сыворотки (соответственно для человека около 0,3 к. с.) обусловливает в течение 14 дней увеличение некоагулирующего белка в печени с 6,9% до 20—24% и, что следы такого изменения имеются еще чрез 68 дней.

Влияние температуры на терапевтический эффект часто обсуждалось, между прочим и при гоноррее конъюнктивы. Существуют противоположные мнения, но то обстоятельство, что протеиновые препараты, не вызывающие никакого повышения температуры, все же дают ясную очаговую реакцию с последующим терапевтическим эффектом, говорит за то, что лихорадка и терапевтический эффект здесь независимы друг от друга (Haass, Brotherus).

Сравнение кр. 8 (большой подъем температуры и одновременно ухудшение), кр. 1а и 2 (также большой подъем температуры с плохим терапевтическим эффектом), а также крив. 10 с незначительным подъемом температуры и хорошим терапевтическим эффектом дает указания в том же направлении.

Точно также и первая лейкопения не имеет значения для терапевтического эффекта.

В то же время прилагаемые кривые говорят, повидимому, за то, что степень увеличения лейкоцитов после падения в первые 30 мин. идет до некоторой степени параллельно с терапевтическим эффектом. Где этого увеличения нет, как при инъекциях Omnadin'a или же малых внутрикожных инъекциях Aolan'a, там и терапевтическое действие при эпидедимитах плохое. При большом инициальном лейкоцитозе (кривая 3 и 9) виден все же хороший терапевтический эффект, несмотря на непрерывное падение лейкоцитов. Напротив колебания лимфоцитов не стоят, повидимому, ни в какой связи с упомянутым эффектом. Терапевтический результат может быть одинаково хорошим, как при увеличении, так и уменьшении их (крив. 5 и 6, также и 10), также и плохой лечебный эффект может получиться и при больших, и малых падениях кривой лимфоцитов (кр. 1а и 2), и при неизменном числе последних (кр. 8).

Выводы.

1) При гоноррее, повидимому, иммунитета нет. С точки зрения иммунитета, поэтому, гонококковая сыворотка и вакцина бесполезны, но могут оказывать действие на гонорройное заболевание в качестве неспецифического раздражителя, — также, как и другие аспецифические вещества, напр. молоко.

2) Действие неспецифических препаратов в первую очередь сказывается на гонорройных осложнениях; и только в исключительных случаях получается благоприятный эффект и при поражениях слизистых.

3) Лихорадка, появляющаяся вслед за инъекциями молока, повидимому, терапевтического значения не имеет.

4) Из всех изменений крови, развивающихся вслед за внутримышечной инъекцией молока, только степень увеличения числа лейкоцитов после первого падения его, возможно, идет до некото-

рой степени параллельно терапевтическому эффекту. Там, где это увеличение числа лейкоцитов незначительно, терапевтический эффект также либо очень слаб, либо совсем отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА.

По вопросу о неспецифической терапии см. Claus. Ueber unspezifische Therapie etc. in Ergebn. f. Hyg. u. Bakteriologie Bd. 5. 1922. 1) Buschke und Langer. Klin. Wochenschr. 1922. 2) Lange. Klin. Wochenschr. 1922. 3) E. Fr. Müller. Zeitschr. f. die ges. exp. Med. Bd. 32, 120. und Münch. Med. Wochenschr. 202, 1924. 4) Ichikawa. Zeitschr. f. Immunforsch. Orig 23, 1914. 5) Petersen. The newer knowledge of bacter. and immunol. Chicago 1929. 6) Haass. Fortschr. d. Therap. 1926. 7) Brotherus Finska Läkarsällsk: s. Handl. 1929. 8) Pick und Hashimoto zit. nach Claus.

Из Пастеровского И-та. Париж.

К вопросу о предохранительной вакцинации против туберкулеза культурой BCG.

A. Calmette.

Характерная особенность противотуберкулезного иммунитета заключается в том, что он существует лишь до тех пор и так долго, пока в организме паразитирует очень небольшое количество туберкулезных бацилл. Иммунитет проявляется тогда резистентностью и более или менее выраженной невосприимчивостью к суперинфекции специфическим вирусом.

Применение все более распространяющихся местных туберкулиновых реакций, в особенности безвредных реакций — кожной Pirquet и внутрикожной Mantoux — выявило чрезвычайную частоту бациллярных инфекций. Это в особенности относится к густо населенным странам, где туберкулез встречается уже издавна. В мало же населенных областях или сравнительно изолированных от центров цивилизации и промышленности, как экваториальная Африка, туберкулез встречается гораздо реже. Исследования показали, что в больших городах Европы уже в пятнадцатилетнем возрасте заражено 77% населения, а в зрелом возрасте около 96%, иными словами почти все население дает реакцию на туберкулин. Однако, так как в наиболее зараженных местностях количество умерших от туберкулеза не превышает 20% общей смертности, можно сделать заключение, что остальное население, почти сплошь пораженное латентной туберкулезной инфекцией, предохраняется этим путем от тяжелого смертельного заболевания. Таким образом легкая инфекция в раннем детстве является желательной, если только она будет достаточно доброкачественной и не повлечет за собой никаких функциональных расстройств и серьезных патологических изменений. Это условие никогда не может быть соблюдено при спонтанном заражении, так как нельзя в точности учесть ни количества вирулентных бацилл, поглощаемых организмом, ни характера реакции организма на данного вирулентного микроба.

Если поставить себе задачей искусственным путем вызвать состояние резистентности организма к реинфекциям, то необходимо ввести *в кратчайший срок в лимфатическую систему новорожденных,* прежде чем они вступят в контакт с источниками заражения, стойко авирулентных туберкулезных микробов. Эта авирулентность не может быть никогда гарантирована у нормальных

штаммов. Попытки же утилизировать в качестве вакцин микробов, убитых нагреванием или измененных различными химическими агентами, потерпели неудачу. Поэтому приходится добиваться получения безусловно авирулентных палочек Koch'a каким-либо лабораторным методом, подобно тому, как это сделал Pasteur для вакцинации против сибирской язвы у животных.

Ослабленными возрастом культурами человеческого или бычьего типа пользоваться невозможно. Эти культуры при последовательных пассажах с животного на животное могут всегда восстановить вирулентность и стать опасными, как для человека, так и для различных видов домашних и диких животных. Указанные соображения и послужили основанием для того, чтобы мы с Guérin'ом более 25 лет тому назад поставили себе задачей искусственно создать расу туберкулезной палочки, которая сохранила бы существенные антигенные особенности и в то же время была бы окончательно лишена вирулентности для всех видов животных. Такая культура, следовательно, могла бы применяться, без всякой опасности, для предохранения непосредственно после рождения наиболее чувствительных к естественной инфекции организмов. Эта вакцинная культура, известная в настоящее время под названием *BCG* (бацилл Calmette-Guérin) употребляется в течение нескольких лет в различных странах и была экспериментально изучена в большом количестве лабораторий. Она была получена из очень вирулентного штамма бычьего туберкулеза, который в течение 13 лет последовательно культивировался на очень щелочной среде, с прибавлением бычьей желчи и 5% глицерина. Этот бацилл постепенно утерял способность вызывать перевиваемые туберкулезные поражения, сохраняя тем не менее нетронутыми свои антигенные свойства. Указанный штамм применяется теперь, главным образом, для вакцинации новорожденных. В этом случае он вводится детям ложечкой *per os* в три приема, каждая доза содержит 1 сантиграмм микроба-вакцины (в 2 куб. см. жидкости). Вакцина вводится в первые 10 дней после рождения ребенка с интервалами в 48 часов, например, на 4-ый, 6-ой и 8-ой день или 5-ый, 7-ой и 9-ый день.

Для детей старшего возраста и для субъектов всех возрастов, не реагирующих на туберкулин, а также для ревакцинации детей, вакцинированных *per os* при рождении, следует применять подкожный метод и вводить в таких случаях либо под кожу, либо в кожу одну дозу величиною в $^1/_{100}$ или $^1/_{50}$ миллиграмма.

У новорожденных можно с успехом применять буккальный метод, так как в первые дни после рождения младенец не имеет еще дифференцированной слизистой кишек. Его кишечник легко абсорбирует проникающих в лимфатические узлы микробов вакцины, размножающихся там в течение нескольких недель и создающих состояние предохранения („*prémunition*"), от которого зависит последующая резистентность организма к вирулентной туберкулезной инфекции. *Это состояние предохранения устанавливается лишь приблизительно спустя 4 недели, поэтому, чтобы вакцинация была действительной, существенно важно предохранить*

в течение этих 4 недель вакцинированного ребенка от возможности заражения.

Если ребенок происходит от туберкулезной матери, необходимо немедленно изолировать его от последней, питать его стерилизованным молоком и допустить его к общению с матерью лишь тогда, когда ему исполнится месяц. Само собою разумеется, что надо позаботиться, чтобы человек, ухаживающий в это время за ребенком, не был туберкулезным. Если изоляция невозможна, необходимо обучить мать обычным гигиеническим мероприятиям, позволяющим избежать непосредственного туберкулезного контакта. Эта обязанность ложится главным образом на акушерок и приходящих сиделок, которые в свою очередь должны быть обучены и контролируемы врачами.

В первые 10 дней после рождения необходимо вакцинировать буккальным путем не только новорожденных из туберкулезных или подозрительных по туберкулезу семей, но также и *детей повидимому не туберкулезных семей.* Исключение должны составлять лишь заведомо не жизнеспособные дети.

В первые годы применения *BCG* для выяснения защитных свойств вакцины, ее предпочтительно давали детям, происходившим из туберкулезных семей и безусловно подверженным заражению.

В настоящее время, после того, как вакцина *BCG* применялась во всех странах мира и ею были уже иммунизированы сотни тысяч детей, можно с уверенностью сказать, что она *совершенно безвредна и ее превентивное действие против туберкулеза бесспорно.* Поэтому нет никаких оснований не применять вакцину у детей здоровых родителей, имея в виду, что эти дети часто подвергаются случайному, иногда не подозреваемому контакту с туберкулезными лицами.

Слишком много известно примеров скрытого заражения, благодаря какому нибудь старому кашляющему родственнику или другу дома, хроническая болезнь которого протекает совершенно незаметно. Припомним, что говорил Dr. Jules Renault в Медицинской Академии в Париже: из 50 бывших под его наблюдением детей грудного возраста, умерших от туберкулеза, только 22 происходило из зараженных семей. У 28 остальных оказалось совершенно невозможным найти источник заражения в их семье. В Госпитале Больных Детей проф. Nobécourt не мог найти источник заражения у 38% туберкулезных грудных детей.

Следовательно, *необходимо вакцинировать всех новорожденных независимо от их принадлежности к подозрительной среде.*

В настоящее время известно, что во всех местностях, где превентивная вакцинация применяется у всех новорожденных, общая смертность от разных болезней детей до 1 года, составляющая в среднем для всей Франции 8,5% числа рождений, (не считая мертворожденных), сокращается часто до половины и даже больше; смертность же туберкулеза становится почти нулевой. Последней можно было бы совершенно избежать, если бы новорожденные дети удалялись на месяц после иммунизации из зараженной среды.

К несчастью, это условие не всегда может быть выполнено. Поэтому надо быть готовым к тому, что еще придется сталкиваться с печальными результатами ранней и массивной туберкулезной инфекции.

Большинство врачей, имеющих длительный опыт вакцинации *BCG*, утверждает, что *вакцинированные дети почти всегда резистентнее невакцинированных в отношении болезней детского возраста.* В особенности это касается кишечных и легочных заболеваний и столь частых осложнений кори и коклюша. Научное обоснование этого факта пока неизвестно, но он наблюдается с таким постоянством, что усомниться в нем невозможно.

Таким образом можно утверждать, что *BCG* не оказывает никакого вредного воздействия на рост и физиологическое развитие детей раннего возраста. Это установлено многочисленными трудами, опубликованными в различных странах. Только в виде исключения были констатированы в течение первых дней после приема вакцины немногочисленные случаи диарреи или быстрой потери веса, без всякого вредного воздействия на общее состояние здоровья ребенка. Несколько раз также отмечено легкое воспаление желез, которое вскоре рассасывается и спонтанно исчезает, не оставляя следов. Это единственные редкие осложнения, которые были отмечены. В большинстве случаев у грудных детей прием вакцины не сопровождается ни пищеварительными расстройствами, ни потерей веса, кроме обычной в первые 8 дней после рождения, ни повышением температуры.

Если вакцина *BCG* сокращает почти совершенно смертность от туберкулеза, если она увеличивает сопротивляемость к большинству болезней детского возраста, то она все же не предохраняет всех детей от многочисленных патологических случайностей, которым, в особенности в первый год жизни, они часто подвергаются.

Не следует поэтому, как это и было несколько раз, необдуманно приписывать вакцине *BCG* те случайности, или несчастные случаи, к которым она совершенно не причастна. Бывали и еще могут произойти совпадения, дающие повод родителям обвинять *BCG* в малейших изменениях в здоровьи ребенка или даже в смерти, происшедшей от других причин. На обязанности врачей, акушерок и приходящих сиделок лежит борьба с этой тенденцией, вполне простительной у несведущих или легко поддающихся внушению лиц. Следует утверждать, ибо это научная истина, что *BCG* совершенно безвредно для всех детей и всех чувствительных к туберкулезу животных.

В статистических материалах о смертности грудных детей, часто в рубрике причины смерти обозначен диагноз „менингит" без точного обозначения природы последнего. Врачам известно, что конечные менингиальные явления довольно часты в большом количестве детских болезней (атрепсия, пневмококковая инфекция, случаи врожденного сифилиса и т. д.). Известно также и то, что туберкулезный менингит никогда не наблюдается, как это утверждают специалисты педиатры, ранее четырехмесячного возраста. Отсюда следует, что если „менингит" не был наблюдаем в течение болезни или если диагноз „менингита" не был подтвержден на

аутопсией, ни бактериологическим исследованием, ни заражением животного цереброспинальной жидкостью, полученной лумбальной пункцией, то можно сомневаться в действительности его туберкулезного происхождения. Чтобы дать себе отчет о реальном эффекте *BCG*, следует базироваться, ввиду частоты таких необоснованных диагнозов, на общих цифрах смертности от всех причин в возрасте от 1 месяца до 1 года и от 1 года до 4 лет. Эту общую смертность нужно сравнивать у двух групп детей—вакцинированных и невакцинированных. Установлено, что везде, где применяется всеобщая вакцинация или где она имеет значительное распространение, общая детская смертность сокращается в значительной степени, часто более, чем наполовину.

Это разительное уменьшение общей смертности у вакцинированных детей представляет наиболее очевидное доказательство безвредности и действительности вакцины. Если бы последняя, хотя бы в слабой степени, вредила организму ребенка или если бы она не была способна препятствовать туберкулезной инфекции, общая смертность повысилась бы или по крайней мере оставалась бы такою же, какой она была до применения вакцинации. В начале опытов с *BCG* некоторые врачи выразили опасения, что с течением времени в организме ребенка бациллы вакцины станут вирулентными и смогут вызвать в дальнейшем более или менее серьезные туберкулезные поражения. Хотя эта гипотеза не подтверждалась никакими фактами, но она вызвала многочисленные исследования. Все эти исследования привели к заключению, что, несмотря на всяческие ухищрения, совершенно невозможно восстановить хотя бы в малейшей степени вирулентность культуры *BCG* и что последняя, даже после длительного пребывания в организме человека, остается безвредной как для человека, так и для всех видов животных. Кроме того, она постепенно рассасывается и исчезает. Вот почему и вызываемый ею иммунитет длится лишь несколько лет. Для продления его необходима ревакцинация. На основании приобретенного в настоящее время опыта можно сказать, что иммунитет, обусловленный буккальным введением вакцины *BCG* новорожденным, продолжается *около пяти лет*, а в большинстве случаев, вероятно, и дольше, потому что иммунитет естественно подкрепляется вирулентными инфекциями, коим в большей или меньшей степени подвергаются все дети, благодаря случайному контакту с бациллоносителями.

Однако, не мешает и даже полезно возобновлять вакцинацию после трех лет и затем позднее в конце седьмого и пятнадцатого года для предохранения ребенка от вирулентной инфекции на весь период жизни, когда он является наиболее восприимчивым к туберкулезу.

Юноша или молодая девушка, которые таким образом ревакцинированы до 15-летнего возраста, имеют все данные не заболеть в течение всей последующей жизни тяжелыми формами туберкулеза, главным образом, легочного.

Ревакцинация должна производиться методом подкожного введения, а не буккального. Мы уже говорили, что спустя 10 дней после рождения кишечные покровы окончательно конструированы,

вследствие чего всасывание микробов вакцины происходит нерегулярно и в исключительных случаях. Подкожное введение указанной дозы ($^1/_{100}$—$^1/_{50}$ миллиграмма) также безобидно, как и буккальное. Оно не вызывает ни температурной реакции, ни недомогания.

Прежде, чем приступать к ревакцинации рекомендуется проделать кожную или внутрикожную реакцию туберкулином. *В случае положительной реакции ревакцинация бесполезна*, ибо положительная туберкулиновая реакция указывает либо, что в организме еще имеются введенные прежде *BCG*, либо что случайно было поглощено несколько вирулентных микробов, которые, однако, безвредны для вакцинированного организма. Наоборот, отрицательная реакция указывает на то, что бывшая вакцинация уже не предохраняет (или скоро не будет предохранять) от вирулентных инфекций. Следовательно, необходима возможно скорая ревакцинация. Каждый субъект, вакцинированный подкожно *BCG*, реагирует большей частью на туберкулин через 2 месяца. Новорожденные, вакцинированные подкожным путем, реагируют позднее, но почти постоянно на интрадермальное введение 1 милиграмма туберкулина. В настоящее время доказано, что и не реагирующие все же являются иммунными. Возможно только, что у этих лиц продолжительность иммунитета меньше, чем у дающих положительную реакцию.

Не представляет никакой опасности периодически, например, каждые 6 месяцев, производить кожную туберкулиновую реакцию детям одной семьи или одного коллектива. Этот метод, наоборот, очень рекомендуется. Он позволит уловить момент, когда ребенок утрачивает иммунитет от предыдущей вакцинации и дает возможность своевременно ревакцинировать.

Необходимо знать, что инъекция дозы *BCG* ($^1/_{100}$—$^1/_{50}$ миллиграмма) положительно реагирующим на туберкулин лицам и даже туберкулезным больным безвредна. Но у этих больных она может вызвать на месте инъекции маленький холодный абсцесс, появляющийся через несколько недель.

Этот абсцесс излечивается спонтанно или, если он мешает, может быть опорожнен пункцией. Абсцесс не влечет за собой никаких осложнений, никакой местной реакции.

Эмульсии *BCG* должны применяться меньше, чем через 10 дней после их изготовления, так как после этого срока большое количество бацилл быстро гибнет. Вакцинирующей способностью обладают, однако, только живые бациллы. Мертвые микробы недействительны. Вот почему в каждой стране должно быть организовано приготовление и распределение вакцины.

Пастеровский Институт в Париже бесплатно снабжает культурами все иностранные лаборатории, которые к нему обращаются.

Будущее покажет, в какой мере широкое применение *BCG* может прекратить или сократить распространение туберкулеза. Но уже в настоящее время можно утверждать, что мы обладаем простым, безвредным и действительным методом для сокращения смертности от туберкулеза в раннем возрасте. Это является уже хорошим результатом.

Из Бактериологического Института имени Пастера. Ленинград.

Серологическая характеристика Bac. abortus equi.

М. И. Каневская.

Паратифозная *B* группа обнимает большой ряд микробных видов, из которых одни патогенны только для людей (таковы *Paratyphus B Schottmülleri*, *Para* β, *Ersindjan*), другие патогенны и для людей, и для животных (такова группа мясных отравителей — *B. enteritidis Breslau*, *B. enteritidis Gärtneri*, *B. enteritidis Bernhardt*) и, наконец, третьи патогенны только для животных (таковы некоторые разновидности *B. suipestifer* (Kunzendorf), *B. abortus equi*, *B. abortus ovis* и другие).

Кроме целого ряда особенностей биохимического и культурального характера, кроме различной их агглютинабильности в простом агглютинационном опыте,— свойств, по которым можно выяснить с одной стороны. Близость различных представителей этой группы и по которым с другой стороны, их удаатся дифференцировать друг от друга, мы в настоящее время располагаем и более тонким серологическим методом их дифференциации, а именно — методом анализа их агглютиногенного или рецепторного аппарата, методом, дающим более точные указания на то, что сближает различные виды между собой и что их отличает друг от друга.

Вопрос о неоднородности агглютиногенного аппарата представителей тифозно-паратифозной группы является далеко не новым. Уже в 1903 году A. Ioos на основании своих опытов установил, что тифозные штаммы содержат два типа агглютиногенов, — один, разрушающийся при прогревании культур выше 60° C, названный им α-агглютиногеном, другой, не изменяющийся даже при длительном прогревании, обозначенный им β-агглютиногеном. В соответствующих иммун-сыворотках, по данным Ioos'a, каждому типу агглютиногена соответствует определенный тип агглютинина, вступающий в связь лишь с ним одним.

Более глубоко и точно вопрос о разнородности агглютиногенов был изучен значительно позднее, а именно, в период изучения выделенных при сыпном тифе разновидностей из группы *B. proteus* (*proteus* X_{19}, *proteus* X_2).

Работами Weil'я Felix'a, Felix'a u. Mitzenmacher Sachs'a точно разработана методика анализа агглютиногенного аппарата и установлено, что этот аппарат состоит из двух типов агглютиногенов или рецепторов — одного, целиком разрушающегося лишь при двухчасовом прогревании при температуре 100° C, и другого, вполне сохраняющегося при столь длительном температурном воздействии. Эти данные, сначала установленные по отношению к различным представителям группы *B. proteus*, позднее были подтверждены и при исследовании агглютиногенного аппарата различных представителей тифозно-паратифозной группы (работы Weil'я и Felix'a, Felix'a, Weil'я, Felix'a и Mitzenmacher).

На основании данных упомянутых выше исследователей, носителями специфичности у различных представителей тифозно-паратифозной группы являются термолябильные рецепторы, термостабильные же рецепторы являются главным образом групповыми, устанавливающими связь между различными представителями этой группы. Лишь в немногих случаях отмечена была наличность и групповых лябильных рецепторов, а у некоторых представителей паратифозной B группы и наличность специфических стабильных рецепторов.

В целом ряде работ по исследованию рецепторного аппарата различных представителей паратифозной *B* группы (Weil u. Felix, Schiff, Fürth, Manniger, Olitzky, Aoki, М. Н. Фишер, A. Beck, Seiffert и многие другие) основные данные относительно двойственности агглютиногенного аппарата нашли себе полное подтверждение, причем выяснилось, что самый метод рецепторного анализа является вполне пригодным для дифференциации даже очень близких между собой видов, с одной стороны, и для выявления родства у видов, казалось бы, очень далеко стоящих друг от друга.

С эпидемиологической точки зрения особенно важно было бы иметь возможность выяснить структуру рецепторного аппарата видов, патогенных только для людей, с одной стороны, и видов, патогенных только для животных, с другой стороны, ибо по биохимическим и культуральным особенностям они зачастую так мало отличаются друг от друга, что по ним не всегда удается их дифференцировать.

Попытка дифференцировать виды *B. suipestifer*, патогенные для людей, от видов этой же группы, патогенных только для животных, методом рецепторного анализа была сделана Schiff'ом; но большая часть его опытов дала отрицательный результат, и лишь в единичных случаях ему удалось установить при идентичных стабильных рецепторах разницу в структуре их лябильных рецепторов.

Био-химическая, культуральная и серологическая (в простом агглютинационном опыте) близость штаммов *B. abortus equi* и *B. paratyphi B. Schottmüller'a* (Турандин, Цветков, Гурвич, Bitter u. Holtz) сделали актуальным вопрос о выяснении точной структуры их рецепторных аппаратов.

Bitter и Holtz на основании данных, полученных при простых агглютинационных опытах с живыми и прогретыми штаммами *paratyphi B Schottmüller'a, Breslau, Gärtner'a, paratyphi C* и *abortus equi* и сыворотками *Para B, Breslau, Gärtner'a* и *Para C* дают схему структур рецепторного аппарата каждого из названных выше видов, причем авторы устанавливают у *abortus equi* кроме группового стабильного раствора, общего с таковым же *para B Schottmüller'a*, еще и наличность добавочного специфического стабильного рецептора. Этот последний, однако, идентичен с добавочным стабильным рецептором штаммов *B. enter, Gärtneri* и с единственным стабильным рецептором штаммов *paratyphi C.*

Поэтому в настоящей работе, предпринятой по предложению Зав. Бактериологическим Отделом Института им. Пастера О. О. Гартоха и проведенной под его непосредственным руководством, мы поставили себе задачей выяснить точную структуру рецепторных аппаратов *B. abortus equi* и *B. paratyphi B. Schottmülleri.*

В работу были введены, с одной стороны, четыре штамма *B. abortus equi* (№ 2, № 4, № 7 и № 8), полученные из Ленинградского Военно-Ветеринарного Микробиологического Института от Б. Л. Пацевича, и четыре штамма (H_I, H_{II}, H_{III}, H_{VI})[1] *B. abortus equi*, полученные из Ганновера от Miessner'a а с другой стороны — два штамма *B. Paratyphi B Schottmülleri* (№ 12 и № 13), взятые из музея Института имени Пастера (получены в 1926 году из Института Экспериментальной Медицины). Штаммом *B. abortus equi* № 2 был иммунизирован кролик № 1569, от него получена сыворотка с титром 1 : 20 000; штаммом *B. Paratyphi B* № 13 иммунизирован был кролик № 2156, полученная от него сыворотка имела титр 1 : 10 000.

В работе мы строго придерживались следующей методики. Агглютинация ставилась всегда в 1 куб. см, к каждому разведению сыворотки прибавлялась одна капля бактерийной эмульсии одной и той же густоты. Каждый опыт прочитывался дважды — один раз после двухчасового его пребывания в термостате при 37° С, другой раз — после 18 — 20 часового пребывания его при комнатной температуре (15 — 16° R). Насыщение сывороток производилось всегда суточными культурами, засеянными на мясо-пептонный агар: последний приготовлялся всегда из свежего мяса на Мартеновском пептоне, содержал достаточное количество конденсационной воды. *PH* его равнялся 7,2 — 7,4 по шкале Michaelis'a. Для разрушения лабильных рецепторов смытая физиологическим раствором поваренной соли культура прогревалась в течение двух часов в водяной бане при 100° С. Кролики иммунизировались интравенозно в 4 приема с промежутками в 5 — 6 дней эмульсиями микробов, убитых нагреванием при Т° 58° С. На 8-ой день после последней инъекции у них бралась проба крови для установления агглютинационного титра сыворотки, а на 9-ый день производилось обескровливание. Сыворотки сохранялись на холоду без добавления каких бы то ни было дезинфецирующих веществ.

Работая с названными выше штаммами и моновалентными сыворотками 1569 и 2156, мы получили следующие данные. Живые штаммы *B. abortus equi B. paratyphi B* агглютинировались обеими сыворотками, причем гемологичные штаммы брались до титра, гетерологичные же штаммы агглютинировались ниже титра (табл. 1). Уже данные этой серии опытов дают указания на то, что оба вида штаммов имеют общего рецептора или общих рецепторов. Так как прогретые в течение двух часов штаммы агглютинировались, хотя и не до титра (табл. № 2), обеими сыворотками, то общность их рецепторного аппарата следовало искать в группе стабильных рецепторов.

То обстоятельство, что прогретые гомологичные штаммы агглютинировались соответствующими сыворотками до более высокого титра, чем штаммы гетерологичные, могло зависеть или от меньшей агглютинабильности последних или от наличия у первых кроме общего стабильного рецептора, еще и добавочного, им одним принадлежащего, специфического стабильного рецептора.

Ответ на это дали следующие серии опытов. При постановке агглютинационных опытов с прогретыми штаммами обоих исследуемых видов микробов и сыворотками, насыщенными прогретыми же гетерологичными штаммами, положительный результат получился только с гомологичными штаммами (табл. № 3), а это указывает с несомненностью на наличие у последних добавочных, специфических стабильных рецепторов. Что это так, видно из табл.

[1] Условные обозначения штаммов abortus equi, полученных из Hannover'a. Пользуюсь случаем, чтобы выразить свою признательность Б. Л. Пацевичу и Miessner'y.

Табл. № 1 и №.

№ 1. Разведсывор. / Штаммы	Живые штам. *abor. eq* и *par. B* в простом агглютин. опыте с сывор. *abor. eq.*								Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в простом агглютин. опыте с сывор. *par. B.*						
	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/3 000	1/10 000	К
Ab. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	—	++	+++	+++	++	+	—	
Par B. № 12, № 13	++	+++	+++	++	+	—	—	—	++	++	++	+++	+	+	—

№ 2. Разведсывор. / Штаммы	Прогрет. в теч. двух час. при 100° С штам. *abor. eq.* и *par. B* в простом агглютин. опыте с сывор. *abor. eq.*								Прогрет. в теч. двух час. при 100° С штам. *abor. eq.* и *par. B* в простом аггл. опыте с сывор. *par. B*						
	1/500	1/1 000	1 2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1 1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Ab. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}	+++	+++	+++	+++	++	+	—	—	+++	++	++	+	·	·	—
Par. B № 12, № 13	++	+++	++	+	—	—	—	—	+++	++	++	++	+	·	—

Условные обозначения: +++ полная агглютинация, ++ неполная агглютинация } видимы невооруженным глазом; + неполная агглютинация, видимая в лупу; — отсутствие агглютинации

Табл. № 3 и № 4.

№ 3.	Прогрет. при 100° С штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютинационном опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщенной прогрет. штам. *par. B* № 12 и № 13								Прогрет. при 100° С штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютин. опыте с сывор. *par. B*, насыщен. прогрет. штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}						
Развед. сывор. / Штаммы	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV},	++	++	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Par. B № 12 и № 13	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	+	+	—	—	—

№ 4.	Прогрет. штам. *abor. eq.* и *par B* в агглютин. опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщен. прогрет. штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}.								Прогрет. штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютин. опыте с сывор. *par. B*, насыщен. прогрет. штам. *par. B*, № 12 и № 13						
Развед. сывор. / Штаммы	1/5 000	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/3 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV},	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Par. B № 12 и № 13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Табл. № 5 и № 6.

№ 5.

Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютинац. опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщенной прогрет. штам. *par. B* № 12 и № 13

Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютин. опыте с сывор. *par. B*, насыщен. прогрет. штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}

Развед. сывор. / Штаммы	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV},	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Par. B № 12, № 13	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	++	++	+	-	-

№ 6.

Живые штам. *abor. eq* и *par. B* в агглютин. опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщенной живыми штам. *par. B* № 12 и № 13

Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглютин. опыте с сывор. *par. B*, насыщен. живыми штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}

Развед. сывор. / Штаммы	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV},	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Par. B № 12, № 13	-	-	-	-			-	-	+++	+++	++	++	+		

Табл. № 7 и № 8.

№ 7.	Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглют. опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщен. прогрет. штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}								Живые штаммы *abor. eq.* и *par. B* в агглют. опыте с сывор. *para B*, насыщен. прогрет. штам. *par. B* № 12 и № 13						
Развед. сывор. / Штаммы	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}	+++	+++	+++	++	++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Par. B № 12, № 13	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+	++	+	+	—	—

№ 8.	Живые штам. *abor. eq.* и *par. B* в агглют. опыте с сывор. *abor. eq.*, насыщен. живыми штам. *abor. eq.* № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV}								Живые штаммы *abor. eq.* и *para B* в агглют. опыте с сывор. *para B*, насыщен. жив. штам. *para B* № 12 и № 13						
Развед. сывор. / Штаммы	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/16 000	1/20 000	К	1/500	1/1 000	1/2 000	1/4 000	1/8 000	1/10 000	К
Abor. equi № 2, № 4, № 7, № 8, H_I, H_{II}, H_{III}, H_{IV},	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Par. B № 12, № 13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

№ 4, где обе группы штаммов перестали агглютинироваться сыворотками, насыщенными прогретыми гомологичными штаммами, так как стабильные рецепторы последних (групповые и специфические) нацело связали соответствующие им агглютинины сывороток.

Таким образом совершенно очевидно, что и *B. abortus equi* и *B. paratyphi B* имеют две подгруппы стабильных рецепторов — одну общую обоим этим видам, другую специфическую для каждого из них. Следующим вопросом, требующим выяснения являлася вопрос о группировке лябильных рецепторов у обоих видов штаммов. Пятая серия опытов (табл. № 5) указывает на то, что общих лябильных рецепторов у *B. abortus equi* и *B. paratyphi B* не имеется, так как живые штаммы обоих видов в агглютинационном опыте с сыворотками, насыщенными прогретыми гетерологичными штаммами, дали положительный результат только с гомологичными сыворотками и отрицательный результат с сыворотками гетерологичными. Правильность этого заключения подтверждается данными следующих двух серий опытов. В одной из них (табл. № 6) живые штаммы обоих исследуемых видов в агглютинационном опыте с сыворотками, насыщенными живыми гетерологичными штаммами, дали те же результаты, что и в серии 5-ой (табл. № 5), тогда как при насыщении сывороток прогретыми гомологичными штаммами ими хотя и агглютинировались только одни живые гомологичные штаммы, но агглютинировались они слабее (табл. № 7), чем в двух предыдущих сериях опытов. Это обстоятельство зависит от того, что в 5-ой и 6-ой сериях опытов агглютинация живых гомологичных штаммов шла за счет специфических лябильных и специфических стабильных рецепторов, в 7-ой же серии опытов она шла лишь за счет одних только специфических лябильных рецепторов. Контрольная группа опытов (табл. № 8), в которой живые штаммы обоих исследуемых видов в агглютинационном опыте с сыворотками, насыщенными живыми же гомологичными штаммами, дали отрицательный результат, указывает на то, что оба вида штаммов нацело связывают своими рецепторами все агглютинины соответствующих им сывороток, а это еще раз подтверждает правильность данных, полученных во всех сериях опытов.

Подводя итоги произведнному в настоящей работе сравнительному анализу рецепторных аппаратов *B. abortus equi* и *B. paratyphi*, *B. Schottmülleri* можно сказать следующее. Каждый из названных здесь видов паратифозной *B* группы имеет по три рецептора — групповой стабильный (общий для обоих видов), специфический стабильный и специфический лябильный, свойственные каждому виду в отдельности.

ЛИТЕРАТУРА.

Aoki. — Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 107, S. 248. Beck. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Exp. Therapie, Bd. 46, S. 295. Bitter und Holtz. — Arch. f. Wissensch. u. Prakt. Tierheilkunde Bd. 50, S. 113, Weil und Felix. — Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 23, S. 637, 1918. Weil und Felix. — Ibid. Nr. 36. S. 986, 1918. Weil, Felix und Mitzenmacher. — Ibid. Nr. 43, S. 1226, 1918. Weil

und Felix. — Zeitschr. f, Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 29. S. 24. Гурвич Б. М. Микробиол. Журн. Т. VIII, в. 3, стр. 292. Ioos A. Centralbl. f. Bakt. Abt. 1, orig. Bd. 33, S. 762. Manniger. — Centralbl. f. Bakt. Abt. I, Orig. Bd. 93, S. 317. Olitzky. — Zeitschr. f. Immunitäfsforsch. u. exp. Ther. Bd. 476, S. 352. Пацевич Б. Л. Турандин Ф. А., Цветков К. И. — Труды I Всеросс. Микробиол. С'езда, стр. 50, 1928. Sachs H. — Deut. Med. Wochenschr. Nr. 31, S. 965, 1917. Sachs H. — Ibid. Nr. 17, S. 459, 1918. Schiff F. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 33. S. 511. Schiff F. — Ibid. Bd. 35, S. 292. Seiffert. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. (Beiheft), Bd. 97, S. 264. Турандин Ф. А. — Труды I Всеросс. Микробиол. С'езда, 1928, стр. 50. Турандин Ф. А. — Микробиол. Журн. Т. X., вып. I, стр. 55., 1930. Felix u. Mitzenmacher. — Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 23, S. 637, 1918. Felix. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 39, S. 127. Fürth. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 35, S. 162. Фишер М. Н. и Гроссман И. — Микробиол. Журн. Т. У., вып. I, стр. 38.

Из Института имени Мечникова — Москва.

К вопросу о роли бактериофага в процессе диссоциации бацилл дизентерии Shiga-Kruse.

В. А. Крестовникова и Е. Ф. Трушина.

Методы, употребляемые для получения феномена диссоциации микробов перевода из *S* форм в *R* и обратно, сводятся в общем к следующему: продолжительное и повторное выращивание культур в бульонной среде в первом случае и, наоборот, частые пересевы, посевы в большое количество бульона и прибавление сывороток во втором. Известно, что те же приемы употребляются для накопления бактериофага и, наоборот, для подавления его действия в культурах. Отсюда мы в праве заключить, что бактериофаг должен играть известную роль в процессах диссоциации микробов.

D'Herelle и Bordet, расходясь в воззрениях на сущность феномена бактериофагии, держатся одного мнения на роль бактериофага в процессе диссоциации микробов, считая бактериофага виновником и управителем этого процесса. По мнению Hadley бактериофаг является известной стадией в цикле развития микроба. Далее работы Burnet, Denis и др. выясняют изменения под влиянием бактериофага в бактериальной культуре и, путем изучения отношения расщепленных форм к бактериофагам, пытаются уяснить и некоторые стороны вопроса бактериофагии.

Нас прежде всего интересовал вопрос, какие изменения будут претерпевать культуры бацилл Shiga-Kruse в присутствии бактериофагов.

С этой целью мы взяли чистые расщепленные формы этих бацилл *S*, *R* и *RP* (Трушина и Королева).

Бактериофаги, употребляемые для наших опытов, были нами выделены от дизентерийных больных в эпидемию 1924 г. и сохранялись в запаянных ампулах. Титр их 10^{-5} до 10^{-7}. Для того чтобы получить желательное воздействие бактериофага на микробов, необходимо варьировать его концентрацию, причем требуется создать такие условия, при которых была бы дана возможность микробам размножаться в присутствии бактериофага.

Имея это в виду, мы остановились на методе d'Herelle-Appelmann'a титрования бактериофага в жидкой среде.

В ряде пробирок с бульоном готовятся разведения бактериофага таким образом, чтобы каждая последующая в ряду пробирка по содержанию бактериофага была в десять раз слабее предыдущей, т. е. 1:10, 1:100, 1:1000 и т. д. Во все пробирки вносится по одной петле суточной бульонной культуры.

После суточного пребывания в термостате можно наблюдать действие бактериофага от полной стерильности бульона в первых пробирках, до все увеличивающейся мути в последующих. Содержимое из нескольких первых помутившихся пробирок высевается на чашки с агаром для изучения вида оказавшихся устойчивыми колоний.

Засевая таким образом повторно колонии *S* формы культур *B.* Shiga-Kruse № 149 и № 918, мы могли наблюдать переход от гладких форм к морщинистым. Интенсивность изменений вида колоний прямо пропорциональна количеству прибавленного бактериофага.

В этом случае можно наблюдать колонии, в которых изменен (зазубрен) только край, затем колонии с плотным центром и с кружевным ободком и, наконец, колонии плоские, морщинистые сухие на вид. Взяв с чашки наиболее морщинистую колонию и, действуя на нее еще большей концентрацией бактериофага, можно получить через 2—3 пассажа чистые морщинистые устойчивые к бактериофагу культуры. Эти культуры теряют способность агглютинироваться с *S* сыворотками. Для контроля были проведены таким же образом *S* формы штаммов 8 и 5043, устойчивые к бактериофагу. После 2—3 таких же пассажей они остались неизменно гладкими. Следовательно, под влиянием бактериофага культуры *S*, чувствительные к нему, претерпевают изменения в смысле перехода их в устойчивые *R* формы. Испытывая далее чувствительность к бактериофагу *R* и *RP* форм различных штаммов дизентерийных бацилл, мы встретили среди них как чувствительные, так и устойчивые к бактериофагам. Было интересно проследить, какие превращения произойдут в *R* и *RP* культурах под влиянием соответствующего бактериофага.

Применив ту же методику, мы могли наблюдать изменения *R* форм в сторону гладких форм.

Этот переход из *R* в *S* формы и обратно наблюдался и на пластинках агара при действии сильных бактериофагов на соответственные культуры. Именно, на лизированном месте иногда появляются колонии противоположного характера, т. е. на месте *S* форм *R* формы и обратно.

Выделяя „вторичную" культуру и действуя на нее снова бактериофагом, можно, наконец, получить чистые культуры гладкого или морщинистого вида.

Далее представлялось интересным проследить, как будет изменяться культура, искусственно превращенная бактериофагом в *R* форму, если применять методы, задерживающие действие на нее бактериофага.

Мы употребили для этой цели желатину, задерживающее действие которой на бактериофаг известно со времени работ Döerr и Nakumura.

Искусственно полученная нами *R* культура была засеяна на желатину и выращивалась в течение 2—3 суток в термостате. Затем был сделан посев на агаровые пластинки для изучения вида колоний. При повторных пассажах на желатине можно наблюдать постепенное обратное превращение морщинистых форм в гладкие.

В колониях снова появляется плотный гладкий центр и кружевной ободок. Затем в колонии остается только зазубренный край и, наконец, получаются совершенно гладкие колонии.

Итак, подбирая бактериофаг, к которому была бы чувствительна данная культура, будут то *S* или *R* формы, можно изменить их вид соответственно в *R* или *S*. Таким образом, вводя в культуру бактериофаг, можно наблюдать те же превращения, какие имеются в естественных условиях в старых культурах. Но эти превращения происходят быстрее, повидимому, потому, что бактериофаг прибавляется искусственно в более значительных количествах, чем он бывает в культурах в естественных условиях.

В нижеприведенной таблице сведены результаты действия 17 бактериофагов на расщепленные и исходные штаммы 7 дизентерийных культур Shiga-Kruse.

Таким образом оказалось, что наши дизентерийные штаммы делятся на две группы. В первую группу входят штаммы 8,5049 и 3693, *S* формы которых являются устойчивыми, а *R* формы чувствительными к бактериофагам, во вторую же группу штаммы *Б-Х*, 918, 149 и 30, *S* формы которых чувствительны к бактериофагам, а *R* и *RP*, будучи еще чувствительными в отношении некоторых бактериофагов, в отношении других бактериофагов являются устойчивыми. Если проследить за состоянием в этом отношении культур при переходе от *S* через *R* к *RP* формам, то закономерность при этом переходе является очевидной. В этих культурах переход от *S* к *R* и *RP* формам сопровождается приобретением устойчивости к бактериофагам и наоборот, в других устойчивость выявляется с переходом от *R* к *S* формам. Это навело нас на мысль о существовании *S* и *R* бактериофагов. Но если по нашей таблице проследить, как действует один и тот же бактериофаг на расщепленные варианты разных штаммов, то оказывается, что один и тот же бактериофаг лизирует *S* формы одних штаммов, *R* и *RP* формы других и, наконец, все формы третьих.

Из этой же таблицы вытекает, что бактериофаги могут растворять все формы расщепленных культур, но состояние этих культур является различным: одни устойчивы к бактериофагу, другие являются чувствительными к нему.

Таким образом, наблюдение Burnet о существовании *S* и *R* бактериофагов должно быть толковано, исходя из состояния устойчивости и сенсибильности к бактериофагу самой культуры.

Чем же обусловлено такое состояние культур, расщепленных в естественных условиях (расщепленных культур). Наиболее вероятным является предположение, что изучаемые нами культуры в процессе диссоциации подвергаются действию собственных бактериофагов, в результате чего *S* формы одних и *R* и *RP* формы других приобретают к ним устойчивость.

Вышеизложенные предположения проливают свет на наблюдаемые случаи непостоянства свойств дизентерийных культур. В нашем случае исходные штаммы 8,5049 и 3693, имеющие устойчивые к бактериофагам *S* формы, состоят почти исключительно из *S* форм и проявляют необычайное постоянство как биохими-

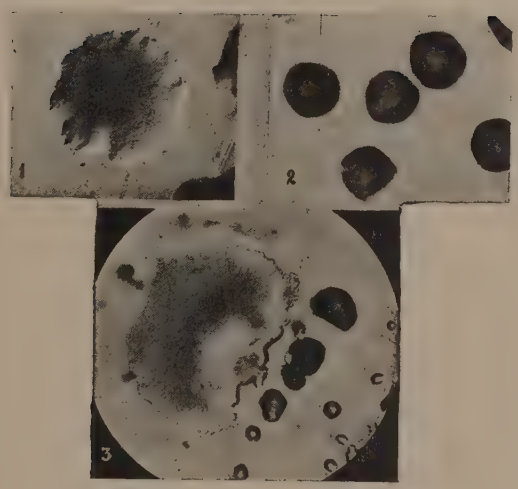

1
2
3

Табл. 1.

Действие бактериофагов на исходные и расщепленные культуры

	Бактериофаги																
Культуры	1	6	11	24	89	112	116	120	100	98	95	16	58	63	66	88	55
8 *S*.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 *RP*	+4	+4	+4	+4	+2	+	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	0	0	0	0
5043 *S*	+0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5043 *RP*	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+2	+4	0	0	0	0	0	+4
3693 *S*.	+0	0	—	0	0	0	—	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—
3693 *RP*	4	+4	—	+4	+2	+	—	+4	—	—	—	0	0	—	—	—	—
БХ „*S*“	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	+4	+4	+4	+4	+4	+4
БХ *RP*	+4	+4	+4	+4	0	0	+4	+4	0	+4	+4	0	0	0	0	0	+4
918 *S*.	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	+4	+4	+4	+4
918 *R*	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	+4	+4	+4	0	+4	0	+4	+4
913 *RP*	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+3	0	+4	+4	0	0	0	0	0	+4
149 *исх*	+4	+4	+4	+4	+4	—	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4
149 *S*.	+4	+4	+	+4	+4	—	+4	+4	+3	+4	+4	+4	+4	+3	+4	+4	+4
149 *R*	+4	+3	—	0	+4	—	0	+4	+3	+4	+4	0	0	+3	0	+4	+4
(+)149 R_1	+4	0	0	0	+4	—	0	0	—	—	+4	0	0	+3	0	+4	+4
30 *исх*.	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	+4	+3	+3	+4	+4	+4	+4
30 *S*.	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	0	0	+4	+4	0	+4	+4	+4	+4
30*R*.	0	0	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(+) 149 — культура искусственно полученная путем воздействия бактериофагом № 6.

ческих, так иммунно-биологических свойств, и, наоборот, штаммы *БХ* и, особенно, 9198, 149 и 30, *S* формы которых чувствительны к бактериофагам и обнаруживают наклонность легко давать колонии, переходные от *S* к *R* формам.

Каждая культура приспособляется к данным условиям и может существовать только в устойчивой к бактериофагам форме.

Итак, анализируя процесс диссоциации дизентерийных бацилл Shiga-Kruse путем изучения отношения к бактериофагам их расщепленных культур при искусственном прибавлении бактериофага, мы приходим вместе с d'Herelle и Bordet к заключению, что бактериофаг играет большую роль в процессе диссоциации. Далее мы видим, что путем диссоциации микробы приспособляются к условиям совместного с ним существования, переходя в устойчивые формы.

Выводы.

1. Диссоциированные одним и тем же методом дизентерийные штаммы относятся к бактериофагам различно: *S* формы одних штаммов являются чувствительными к бактериофагам, в то время как *S* формы других являются к ним устойчивыми, и, наоборот, *R* и *RP* первых являются к ним устойчивыми, а *R* и *RP* вторых чувствительными к бактериофагам. Некоторые бактериофаги лизируют и те и другие формы.

2. При воздействии соответствующим бактериофагом удается превращать *S* формы дизентерийных бацилл в *R* формы и обратно.

3. Путем воздействия коллоидов (напр. желатина) удается морщинистые формы превращать обратно в гладкие.

4. Методы получения *S* и *R* формы идентичны с методами накапливания и подавления действия бактериофагов в культурах.

5. Все эти наблюдения убеждают, что бактериофагу принадлежит крупная роль при диссоциации микробов.

Из Одесского бактериологического института.

К вопросу о местном специфическом иммунитете.

М. А. Кушнарев.

Механизм местного иммунитета, несмотря на многочисленность работ, до настоящего времени остается невыясненным. Понятие „местного иммунитета" подразумевает процесс, в котором должны принимать участие только чувствительные клетки кожи. Что же касается антител, то они, согласно гипотезы Безредки, не играют никакой роли или роль их ничтожна, в зависимости от характера возбудителя; даже иммунитет при сибирской язве, несмотря на то, что Безредка добивался его возникновения путем кожной вакцинации, получался общий и стойкий. Попыток же получить „местный иммунитет" при токсигенных инфекциях в литературе не описано.

Нам представлялось важным выяснить наличие местного иммунитета в отношении дифтерийного токсина, так как иммунитет к дифтерии поддается более точному измерению различными дозировками дифтерийного токсина при внутрикожном его введении — местный иммунитет у животного должен выражаться в более повышенной резистентности иммунизированной части кожи по сравнению с неиммунизированной частью кожи того же животного. С другой стороны в дифтерийном анатоксине мы имеем материал для иммунизации, который, не имея токсических свойств, обладает теми же иммунизирующими свойствами, что и токсин, т. е. свойством связываться с теми же рецепторными клетками организма.

Исходя из этого, мы предприняли ряд опытов с целью выяснить возможность существования местного специфического иммунитета.

Методика. Свинкам внутрикожно на предварительно выбритую кожу вводился дифтерийный анатоксин известных антигенных свойств. Через определенные промежутки времени после введения анатоксина свинкам вводился внутрикожно дифтерийный токсин в пределах от 2 до 12 L_n. Анатоксин серия № 1, 2 и 3 Одесского Бакинститута вводился в количестве 0,1—0,15 куб. см. Для иммунизации брался левый бок морской свинки, правый же бок той же свинки служил контролем.

Антигенные, *resp.*, антитоксин — связывающие свойства примененных анатоксинов были испытаны методами кольцепреципитации по Гену, Черткову и Цыпу. При этом оказалось, что анатоксин № 1 при наслаивании его разведения на дифтерийную сыворотку давал преципитацию вплоть до разведения его в 12 раз, анатоксин № 2 до разведения его в 6 раз, анатоксин № 3 до разведения его в 18 раз. Антитоксин—связывающие свойства этих же анатоксинов по Kraus выражались в следующих цифрах: для связывания *1AE* антитоксина, анатоксина № 1 надо было взять 0,2 — 0,25 *куб. см.*; анатоксин № 2 — 0,4 — 0,5; анатоксин № 3 —

0,15—0,2. Таким образом анатоксин № 1 превышал анатоксин № 2 по своим антигенным свойствам в 2 раза, а анатоксин № 3 превышал по своим антигенным свойствам анатоксин № 2 в 3 раза.

Серия № 1. Опыты проводились с анатоксином № 1. Вводился анатоксин внутрикожно троекратно, промежутками через сутки в левый бок. Правый бок не иммунизировался. Количество анатоксина 0,5 куб. см.

Свинки №№ 1 и 2. На четвертые сутки после иммунизации вводится в левый бок внутрикожно $2L_n$, в правый бок (контроль) также $2L_n$. Через сутки после введения дифтерийного токсина у свинок с обоих боков появляется резкая гиперемия и шелушение. На левом боку гиперемия и шелушение быстро проходят, кожа приходит в норму. На правом боку явление увеличивается и на третьи сутки после введения дифтерийного токсина образуется *ясный некроз.*

Свинки №№ 3 и 4. На четвертые сутки после иммунизации свинкам вводится по 3 L_n дифтерийного токсина внутрикожно в правый и левый бока. Через сутки после введения дифтерийного токсина слева и справа появляются резкая гиперемия и шелушение кожи. Но на левом боку явление быстро проходит; на правом боку (контроль неиммун.) появляется *ясный некроз.*

Свинки №№ 5 и 6. Вводятся на четвертые сутки по 5 L_n дифтерийного токсина внутрикожно в левый и правый бока. На вторые сутки справа и слева резкая гиперемия. Явления на левом боку быстро проходят, правый бок (контроль) — *резкий некроз.*

Серия № 2. Введение анатоксина однократное; анатоксин № 1.

Свинки №№ 7 и 8. Свинкам вводится анатоксин № 1 внутрикожно в количестве 0,5 куб. см. в 5—6 мест на левом боку. Через сутки свинкам вводится по $2L_n$ дифтерийного токсина внутрикожно слева и в правый бок, служащий контролем.

После незначительных явлений гиперемии кожа на левом боку приходит в норму; правый бок (контроль) — явления усиливаются и на третьи сутки появляется *некроз.*

Свинки №№ 9 и 10. Левый бок иммунизируется однократно, как и у свинок №№ 7 и 8. Через 12 часов дифтерийный токсин вводится внутрикожно в количестве 2 L_n в левый бок иммунизированный и в правый бок, служащий контролем. На вторые сутки после введения дифтерийного токсина слева и справа появляются резкая гиперемия и шелушение кожи. Явление слева быстро проходит, на правом же боку явление усиливается и образуется *ясный некроз.*

Свинки №№ 11 и 12. Через 3 часа после введения анатоксина № 1 свинкам вводится внутрикожно в левый и правый бока (контроль) по 2 L_n дифтерийного токсина. На вторые сутки у свинок на левом и правом боках появляются резкая гиперемия и шелушение; явления усиливаются и на левом и на правом боках, и на третьи сутки образуются *ясные некрозы* кожи на левом и правом боках у свинок.

Свинки №№ 13 и 14. Через 8 суток после введения анатоксина свинкам в левый бок вводится им внутрикожно по 6 L_n дифт. токсина в правый и левый бока. Свинки наблюдались длительное время, и никаких местных реакций не отмечалось, что указывает на существование общего иммунитета.

Получив ряд данных, свидетельствующих о том, что местный иммунитет по отношению к дифтерийному токсину действительно существует, представлялось важным выяснить вопрос о том, является ли наблюдаемое явление результатом местного накопления антитоксинов или же повышением местной резистентности ткани неантитоксического характера. Отчасти критерием для выяснения этого вопроса могло служить время появления иммунитета (опыт со свинками №№ 11 и 12, где через 3 часа иммунитет не появлялся, но через 12 часов и 24 часа иммунитет появлялся (свинки №№ 9 — 10 и 7 — 8). Такое быстрое возникновение резистентности ткани заставляет нас высказаться не в пользу антитоксического иммунитета, а иммунитета, зависящего от повышения резистентности ткани, при чем последний может быть специфического или неспецифического характера. Для выяснения этого вопроса нами были предприняты следующие опыты:

Серия № 3. Свинки №№ 15 и 16. Свинкам вводится дифтерийный анатоксин в левый бок в количестве 0,5 куб. см. в 5—6 мест. Правый бок—контроль. Через двое суток свинкам вводится в левый бок и правый бок по 5 L_n дифтерийного токсина. На вторые сутки после введения дифт. токсина появляется гиперемия; на левом боку явление быстро проходит и кожа приходит в норму; на правом боку явление усиливается и образуется *ясный некроз.*

Свинки №№ 17 и 18. Свинкам вводится в левый бок 0,5 куб. см. дифт. анатоксина, гретого в течение 30 минут при температуре кипения. Через двое суток свинкам вводится в левый бок и правый бок (контроль) по 5 L_n дифт. токсина внутрикожно. На вторые сутки после введения дифтерийного токсина появляется резкая гиперемия и шелушение кожи, переходящее быстро в *ясные и резкие некрозы* на левом и правом боках.

Свинки №№ 19 и 20. Вводится столбнячный анатоксин в левый бок в колич. 0,5 куб. см. внутрикожно; свинкам №№ 21 и 22 вводится в левый бок внутрикожно по 0,5 куб. см. стерильного бульона.

Через двое суток всем 4 свинкам вводится в левый и правый бока (контроль) по 56 L_n дифтерийного токсина внутрикожно. У всех свинок после явления гиперемии и отечности кожи на третьи сутки появляются *резкие некрозы на левом и правом боках.*

Серия № 3 опытов показывает, что гретый анатоксин, столбнячный анатоксин и бульон не дали местного иммунитета при предварительной иммунизации этими веществами кожи свинки.

Серия № 4. Анатоксин для опыта брался № 2 (антигенные свойства слабее № 1).

Свинки №№ 21, 22, 23, 24 и 25. Всем свинкам вводится внутрикожно в левый бок по 0,5 куб. см. в 5—6 мест анатоксина № 2. На вторые сутки после введения анатоксина № 2 свинкам вводится

по 4 L_n дифт. токсина внутрикожно в левый бок (иммунизир.) и правый бок (контроль). На вторые сутки после введения дифтерийного токсина появляются резкие явления гиперемии и отечности кожи, переходящие в резкие некрозы на правом и менее резкие некрозы на левом боку всех свинок.

Таким образом, в процессе работы нами устанавливается такой факт, что анатоксин серии № 2 не дает местного иммунитета, хотя явления некроза на левом боку были незначительно меньше, чем на правом боку; это можно объяснить более слабыми антигенными свойствами (антитоксин-связывающими) анатоксина № 2 по сравнению с анатоксином серии № 1.

Таким образом, степень повышения резистентности ткани в отношении дифтерийного токсина находится в прямой зависимости от высоты антитоксин-связывающих свойств измененного дифтерийного токсина и тем самым выясняется значение концентрации или массы специфических гаптофорных групп дифтерийного анатоксина.

Серия № 5. Анатоксин № 3 (антитоксин-связывающие свойства, более резко выраженные, чем в анатоксине серии № 1).

Свинки №№ 26, 27 и 28. Анатоксин № 3 в количестве 0,5 куб. см. вводится внутрикожно в левый бок в 5—6 мест, правый бок служит контролем. На вторые сутки после иммунизации левого бока свинкам вводится в левый и правый бока по 8 L_n дифт. токсина внутрикожно. На третьи сутки после введения дифтерийного токсина по исчезновении явлений гиперемии у свинок на левом боку кожа приходит в норму, на правом боку образуется ясный некроз *).

Свинки №№ 19, 30, 31 и 32. Первым двум свинкам после иммунизации анатоксином № 3 левого бока вводится в левый и правый бок по 10 L_n дифт. токсина. Свинкам же № 31 и 32 вводится по 14 L_n дифт. токсина. Свинки №№ 29 и 30 никаких явлений на левом боку не обнаружили (кроме реакции на анатоксин), на правом же боку резкий некроз. У свинок же №№ 31 и 32 наблюдаются явления шелушения и поверхностного некроза на левом боку и явления резкого некроза с образованием некротической язвы на правом боку кожи.

Серия опытов № 5 подтверждает, что для получения местного иммунитета по отношению к дифтерийному токсину необходимо брать анатоксин с высокими антитоксин связывающими свойствами, как анатоксин № 1 и № 3 в наших опытах.

Этим самым выясняется опять таки значение концентрации или массы специфических гаптофорных групп дифтерийного анатоксина, однако нужно отметить, что 14 L_n дифтерийного токсина, несмотря на применение дифт. анатоксина № 3, все же дал поверхностный незначительный некроз.

---

*) После введения анатоксина кожа свинок реагировала резкой гиперемией и отечностью кожи, что указывает на исключительные особенности и силу анатоксина № 3.

Серия № 6. В этой серии опытов повторяются те же наблюдения, что и в серии № 3, с тем отличием, что дифтерийный анатоксин брался из серии № 3, антитоксин-связывающие свойства которого выше анатоксина № 1.

Свинки №№ 33, 34, 35, 36, 37, 38. Свинкам №№ 33 и 34 вводится дифтерийный анатоксин внутрикожно в левый бок в количестве 0,5 куб., свинкам №№ 35 и 36 вводится столбнячный анатоксин в колич. 0,5 куб. внутрикожно в левый бок, свинкам №№ 37 и 38 вводится гретый до темп. кипения в течение 30 минут дифт. анатоксин № 3. Через двое суток после иммунизации свинкам вводится внутрикожно в левый бок и правый бок (контроль) по 10 L_n дифт. токсина.

Свинки №№ 33 и 34 — на левом боку никаких явлений (кроме реакции на анатоксин № 3), на правом боку резкие некрозы.

У свинок №№ 35, 36, 37 и 38 — на третьи сутки после введения дифтерийного токсина появились резкие некрозы кожи на левом и правом боках. Серия опытов № 6 показывает, что явления местного иммунитета при предварительном введении дифтер. анатоксина носят специфический характер.

Все проведенные опыты дают возможность придти к такому объяснению наблюдаемых фактов, а именно что предварительное введение анатоксина, особенно с антитоксин-связывающими высокими свойствами, насыщает все восприимчивые к дифтерийному токсину рецепторы ткани, благодаря чему при последующем введении токсин не связывается клетками ткани и резорбируется.

Выводы.

1. При внутрикожном введении дифтерийного анатоксина имеет место местное повышение резистентности кожи по отношению к дифтерийному токсину.

2. Действие дифтерийного анатоксина специфично и зависит от насыщения соответствующих рецепторов клеток, чувствительных к дифтерийному токсину, благодаря чему позднее введенный дифтерийный токсин не связывается, а резорбируется.

3. Высота иммунитета кожи зависит от концентрации или массы специфических гаптофорных групп дифтерийного анатоксина.

Считаю необходимым принести благодарность за помощь и ценные указания в работе Э. Ю. Гену, заведующему Сывороточным отделом Одесского Бактинститута.

ЛИТЕРАТУРА.

1. А. М. Безредка ГИЗ. 1929 г. Очерки по иммунитету. 2. M. A. Kouschnarjoff. Zeitsch. für Immunit. Bd. 62. H. 3—4. 1929 г.

Из Бактериологического Института им. Пастера. Ленинград.

Влияние раздражения на развитие вторичных явлений при экспериментальном сифилисе у кроликов.

Я. Ю. Либерман и Н. П. Иванов.

Роль и значение экспериментов на животных в развитии наших знаний в области сифилиса в настоящее время общеизвестны. Предложение, сделанное Мечниковым и Roux, пользоваться в целях эксперимента восприимчивыми к сифилису высшими обезьянами, не нашли себе широкого применения, как из-за дороговизны, так и из за невозможности создать благоприятные для жизни обезьян условия. Нисшие породы обезьян, пригодность которых для экспериментального сифилиса была доказана Д. К. Заболотным, также не могли быть использованы в достаточной мере, главным образом из-за скорой гибели их в нашем климате. Только с введением в круг опытных животных кроликов, что было сделано Bertarelli и Umberto Parodi, работы в области экспериментального сифилиса стали доступными любой лаборатории и приняли широкие размеры. Разрешение очень многих неясных вопросов в области этиологии, патологии и терапии стало возможным только благодаря экспериментам на кроликах. И в настоящий момент один из существеннейших вопросов, вопрос об иммунитете при сифилисе, который пока еще не нашел себе определенного ответа, должен получить свое разрешение опять таки путем эксперимента на кроликах.

Методика заражения кроликов так разработана, главным образом, Uhlenhuth'ом и Mülzer'ом, что % неудачных опытов с пассажными вирусами сводится почти к нулю. Успех опыта преимущественно зависит от качества прививаемого материала, от его вирулентности.

Из методов, применяемых для заражения кроликов сифилитическим вирусом, широкое распространение имеет метод подкожного заражения в мошонку и метод внутритестикулярного введения прививочного материала. Через определенный инкубационный период, в зависимости от вирулентности употребляемого штамма, развиваются первичные явления. При подкожном заражении — типичная первичная язва, при внутритестикулярном — сифилома. И там и здесь при микроскопическом исследовании взятого материала всегда можно обнаружить присутствие бледной спирохэты. Очень часто этими внешними проявлениями и ограничивается экспериментальный сифилис у кролика. Но через больший или меньший промежуток вре-

мени указанные явления исчезают и кролик кажется совершенно здоровым. Ошибочно было бы думать, что возбудитель сифилиса добровольно, без применения всякой терапии, покинул организм животного. Вирус не только остается в организме, но очень быстро генерализируется. В этом легко убедиться, если взять кровь, железы или внутренние органы — селезенку, печень или костный мозг кажущегося здоровым кролика и заразить новое животное: на месте прививки через некоторый период времени появляются первичные явления со спирохэтами в испытуемом материале.

Но иногда после исчезновения первичных явлений наступают вторичные. Чаще всего на коже век, губ, крыльев носа, появляется папулезный сифилид; иногда такие образования имеются у корня ушей, у корня хвоста. На передних и задних лапках, реже на голове, встречаются изменения, соответствующие узловатому сифилиду. Кроме того, наблюдаются кератиты и ириты. Все указанные явления в большей части случаев наступают через 2—4—6 месяцев после заражения. Эти явления могут оставаться довольно долго, в течение нескольких месяцев, а затем начинается процесс обратного развития и все явления постепенно исчезают. Но в некоторых случаях явления продолжают нарастать, появляются признаки третичного сифилиса — изменения в костях, гуммы, — и животное в конечном счете погибает при явлениях крайней кахексии. Из сказанного сейчас видно, что течение сифилиса у кролика совершенно совпадает с таковым у человека, только отдельные периоды укорочены — заболевание проходит все стадии в укороченный срок. Если мы примем во внимание длительность жизни кролика и человека, то нам станет понятным, что многие процессы у кроликов должны протекать значительно интенсивнее, быстрее, нежели у человека.

В вопросе о том, насколько часто возникают вторичные явления у кроликов при подкожном и внутритестикулярном заражении, до сих пор единого взгляда не существует. В то время, как одни — Brown и Pearce, Uhlenhuth и Grossmann встречают эти явления в своих опытах довольно часто, другие, как, напр., Mülzer, видели вторичные проявления в исключительно редких случаях. Brown и Pearce в своих опытах, между прочим, отметили значение кастрации в развитии вторичных явлений: раннее удаление — через 24 — 48 ч. — зараженного яичка вызывает развитие сифилитических изменений в костях, более позднее — в коже и на слизистых оболочках. Подтверждение этого факта мы находим у Frei'я, Shamberg'a, Uhlenhuth'a, и Grossmann'a, Brown и Pearce'a. Такое быстрое и более частое развитие вторичных явлений объясняют тем, что, удаляя первичное место заражения, где организм уже успел организовать защитный барьер для проникновения вируса дальше, мы ослабляем этот барьер или, правильнее сказать, понижаем импульс к образованию защитных веществ, что, в свою очередь, дает возможность обильному размножению вируса и, наконец, развитию вторичных инфекций.

Ведя работу в области иммунитета, мы заражали своих кроликов внутритестикулярно очень вирулентным штаммом, полученным нами от Ю. А. Финкельштейна, за что приносим ему глубо-

кую благодарность. При пассировании этого штамма через кроликов, положительные результаты получаются в 100%. Заражение производилось в одно — левое — яичко. В правое яичко, одновременно с заражением в левое или разновременно, мы вводили также внутритестикулярно кусочки яичка нормального кролика. Как в настоящее время установлено Prigge, Ермиловым и др., при такой постановке опыта сифилома развивается не только в том яичке, куда был введен сифилитический вирус, в данном случае в левом яичке, но и в правом, куда были введены частички нормального яичка здорового кролика. Желая выяснить вопрос, играет ли здесь какую нибудь роль вводимая ткань как таковая — в данном случае ткань яичка — или же само по себе раздражение, вызываемое введением инородного тела, активирует сифилитическую инфекцию, мы вместо кусочков нормального яичка стали вводить в правое яичко дефибринированную кровь нормального кролика — и в результате получили тот же эффект, т.-е. у кролика в правом яичке, при заражении левого кусочками сифиломы, развивался также сифилитический орхит. Эти опыты дают нам право предполагать, что вовлечение в процесс второго яичка скорее всего является результатом влияния травмы, вызванной внесенным туда инородним телом: спирохэты из места первой инфекции попадают, надо думать, гемотогенным путем, в травмированную ткань правого яичка, где и вызывают образование сифиломы. Мы не настаиваем пока на правильности нашего предположения; для окончательного выяснения роли травмы в этом отношении нами поставлен ряд другух опытов, результаты которых пока еще не определились.

Яичко является чрезвычайно чувствительным к поступающему в организм сифилитическому вирусу. Это можно видеть из опытов с внутривенным и внутрисердечным заражением эмульсией из сифилитического яичка, где у зараженного таким путем животного раньше всего проявляются симптомы заболевания именно в яичках, в виде ли первичных язв на мошонке, или сифилитических орхитов, а потом уж развиваются другие явления. Зная это, мы решили ввести в опыт менее чувствительные и более удаленные от места первичного заражения покровы тела — кожу спинки и кожу живота. Мы уже указали, что удаление зараженного яичка располагает к развитию вторичных явлений. Этим фактом мы воспользовались при постановке нашего опыта.

Кролик № 1736 был заражен 26/XI — 29 г. в левое яичко кусочками сифилитического яичка от кролика № 752.

4/XII — 29. Небольшое утолщение в головной части левого яичка.

10/XII — 29. Узел величиной в боб. При исследовании материала — масса подвижных спирохэт.

12/XII — 29. Левое яичко удалено. В правое яичко введены кусочки яичка нормального кролика. Такие же кусочки, числом 3—4, приблизительно в 2—3 кв. мм, введены под кожу спинки, по правую сторону хребта и под кожу живота.

17/XII — 29. В местах введения кусочков небольшая инфильтрация.

20/XII — 29. Инфильтрата нет, кусочки не прощупываются.

27/XII — 29. Никаких явлений.

2/I — 30. В правом яичке прощупывается узелок.

9/I — 30. Узелок больше.

15/I — 30. На спинке в окружности того места, куда были введены кусочки нормального яичка здорового кролика, разбросаны папулы разной величины, одни изъязвившиеся со склерозированным дном, другие — не изъязвившиеся. При исследовании — *Spiroch. pallida.*

23/I — 30. Папуло-язвенный сифилид — 16 папул.

6/II — 30. Некоторые папулы слились, образовав большие со склерозированным дном. У корня уха — несколько отдельных папул.

17/II — 30. Процесс имеет тенденцию к регрессированию.

Одновременно был поставлен контрольный опыт с соблюдением того же порядка заражения, как и у кролика № 1736, только без введения нормальной ткани под кожу спинки и живота. У контрольного животного развились в яичках сифиломы, в других местах никаких явлений не наступило.

Желая исключить влияние экстирпации зараженного яичка на развитие вторичных явлений, мы поставили следующий опыт:

Кролик № 919 был заражен 12/XII — 29 г. кусочками сифиломы от кролика № 1736 в левое яичко. Одновременно в правое яичко была введена дефибринированная кровь нормального кролика, под кожу спинки и живота кусочки яичка нормального кролика.

17/XII — 29. Никаких явлений.

24/XII — 29. Тоже.

2/I — 30. В левом яичке прощупывается небольшое уплотнение.

9/I — 30. В левом яичке — узел в боб.

15/ — 30. В левом яичке — узел в боб, на коже мошонки язвочка.

23/I — 30. Левое яичко больших размеров, большая язва на мошонке — *Spiroch. pallida.* В правом яичке — прощупываются очень небольшие узелки.

3/II — 30. Левое яичко — то же.

Правое яичко — узелки прощупываются яснее.

На коже спинки появилось около места введения кусочков нормального яичка несколько отдельных папул.

6/II — 30. Правое яичко — узелки, на коже мошонки — язвочки. На коже спинки некоторые папулы изъязвились — в отсосе *Spiroch. pallida.*

11/II — 30. Тоже.

17/II — 30. Левое яичко сильно увеличено, язва покрыта коркой.

Правое яичко — узелки и 2 язвочки на мошонке.

На коже спинки — несколько изъязвившихся папул.

В этом опыте вторичные явления появились независимо от того, что зараженное яичко не было удалено, т.-е., несмотря на то, что данный опыт был поставлен в менее благоприятные условия для развития вторичных явлений, нежели первый.

В первом опыте вторичные явления развились через 42 дня после появления первичного аффекта, во втором — через 35, хотя вероятнее всего раньше, т. к. промежуток между двумя осмотрами, из-за случайных обстоятельств, был равен шести дням. Такой ранний срок развития вторичных явлений у кроликов встречается очень редко. В большой работе Uhlenhuth'a и Grossmann'a,

изучавших вопрос о развитии вторичных явлений у кроликов, говорится, что вторичные явления не наступают ранее двух месяцев после заражения их. Этими авторами отмечен еще один очень интересный для нас факт: при непосредственном введении под кожу спинки здоровому кролику эмульсии из сифилитического яичка кролика в количестве 5 кб. см Uhlenhuth и Grossmann никогда не видели развития каких-либо явлений на месте введения вируса, но у этих же кроликов через $2^1/_2 - 4$ месяца развивались сифилитические проявления в других местах, и раньше всего на мошонке, в яичках и пр. Эти опыты как будто говорят в пользу того, что кожа спинки является резистентной по отношению к спирохэтам. Kolle, Ruppert и Möebius, наоборот, в своих опытах отмечают, что им сравнительно часто удавалось получать первичные эффекты на месте прививки под кожу спинки. Brown и Pearce на основании своего большого материала приходят к заключению, что кожные проявления сифилиса на туловище должны быть отнесены к явлениям очень редко встречающимся. При обычных условиях туловище, повидимому, вовлекается в процесс значительно реже, нежели другие части тела. Grouven описывает вторичные явления у кролика, появившиеся через 11 месяцев после интраокулярного заражения. У этого кролика кроме выпадения волос, папул на *praeputium*, папул на крыльях носа наблюдалась также папулезная высыпь на спинке, среди которой некоторые папулы вскоре изъязвились. В отделяемом найдены были *Spiroch. pallidae*.

Наши попытки вызвать какие либо явления при заражении кроликов непосредственно под кожу спинки до сих пор не дали никаких видимых результатов; поэтому мы воздерживаемся пока высказаться определенно о чувствительности кожи к непосредственному введению сифилитического вируса.

Что же касается до развития вторичных явлений на туловище у кроликов, зараженных путем предварительного введения сифилитического вируса в яички, а затем нормальной ткани под кожу спинки, то наши опыты показывают, что при таком методе заражения, под влиянием ли раздражения, которое вызывается введенными кусочками нормального яичка, или под влиянием травмы, на коже развиваются вторичные явления сифилиса. Эти явления развиваются сначала в виде папулезной высыпи, переходящей в язвенный и узловатый сифилид; они возникают не только на самом месте введения нормальной ткани, но и на большом расстоянии от него, на другой стороне спинки. Кожные явления развиваются через 35 — 42 дня после появления первичного аффекта — раньше, нежели это наблюдается у кроликов при обычных методах заражения. Какую роль в раннем наступлении явлений играет травма как таковая, мы ставим себе задачей выяснить в дальнейших наших работах.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Brown and Pearce. J. of Exper. Medicine. G. XXXII., 1920. 2. Uhlenhuth und Grossmann. Arch. f. Derm. und. Syph. Bd. 152. H. 5., 1926. 3. Breinl und Wagner. Z. f. Immunitätsfor. Bd. 60. H. 1/2.—1929. 4. Prigge. Arb. aus d. Staat. Inst. f. Exper. Therapie zu Frankfurt. Heft 21. — 1928. 5. Ермилов и Синельников. Микроб. Журнал Т. IX. В. 2.—1929. 6. Grauven. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15. H. 4., 1908.

Из Бактериологического Института им. Пастера. Ленинград.

К методике реакции WEIL—FELIX'a.

С. И. Лейтман.

I. Введение.

Из современных методов экспериментально-лабораторной диагностики сыпного тифа реакция Weil-Felix'a является наиболее доступной, — однако и она, в условиях работы небольшой периферической лаборатории может представить значительные затруднения в связи с тем, что агглютинабильность различных штаммов *B. proteus* X_{19} обнаруживает иногда большие колебания, возникающие то в зависимости от состава питательной среды, то „спонтанно" (Felix, Sachs, Афанасьева, Wolff, Schiff и др.)

Нам кажется, что применение для реакции Weil-Felix'a, во 1-х, вместо живых культур, убитых взвесей *B. proteus* X_{19}, и, во 2-х, заведомо сыпно-тифозных сывороток в качестве контрольных, могло бы в значительной степени упростить методику реакции.

Как известно, взвеси *proteus* x_{19}, убитые нагреванием при 56°, теряют свою агглютинабильность сыпно-тифозной сывороткой (Czepai, Sachs, Schiff, и др.). Поэтому для приготовления убитых взвесей предложено либо нагревать культуру в течение от 20 минут до 1 часа при 62—100° (Sachs, Schiff, Садов, Czepai и др.) — температура, при которой агглютинабильность взвеси заметно не страдает, — либо прибавлять к живой взвеси консервирующие вещества — формалин, фенол, эфир, алкоголь и т. д. (Schürer и Stern, Neuber, Bien и Sonntag, Шапшев и др.).

При разрешении вопроса о возможности применения убитых взвесей *proteus* x_{19} приходится основываться не только на агглютинабильности их в момент приготовления. Нам кажется, что гораздо большее практическое значение имеет вопрос, в течение какого времени раз приготовленная взвесь способна сохранять свою агглютинабильность. По этому последнему поводу, помимо замечания Wolff'a, что убитые взвеси могут применяться в течение нескольких недель после приготовления, в доступной нам литературе существуют только отдельные указания Czepai о 9-месячной сохраняемости взвесей убитых нагреванием, Sachs'a — о 6-месячной их сохраняемости, а также Bien'a и Otto о двухлетней сохраняемости алкогольных взвесей.

Вопрос о сохраняемости сыпно-тифозными сыворотками их агглютинирующих свойств по отношению к *proteus* X_{19} при хранении их *in vitro* и о возможности пользоваться ими в качестве контроля для реакции Weil—Felix'a, насколько нам известно, не служил предметом изучения.

В настящей работе, предпринятой по предложению И. В. Гаха, изучался вопрос о возможности применения для р. Weil—Felix'a

убитых взвесей *proteus* X_{19}, подвергнутых более длительному хранению, а также вопрос о возможности применить для этой реакции сыпно-тифозные сыворотки, сохранившиеся *in vitro*, в качестве „стандартных".

II. Материал и общая методика.

Исходным материалом для опытов с убитыми взвесями послужили 13 штаммов *B. proteus* X_{19}, полученных нами из Пражского Бактер. Института (от проф. Breinl'я), Берлинского Коховского Института (от проф. Schiemann'a), из Музея живых культур Парижского Пастеровского Института и другого происхождения.

Агглютинобильность всех штаммов OX_{19} была испытана с рядом заведомо сыпно-тифозных сывороток. При этом наилучшие результаты дали штамм № 4 (Берлин) и штамм № 6. Последний был получен в нашей лаборатории в процессе расщепления Пражского штамма HX_{19}.

В дальнейшем все штаммы поддерживались в среде Hibler'a с пересевом и один раз в 3—4 месяца (ср. Гах [1]). Из 4-го и 6-го штаммов, хорошо агглютинирующихся, были приготовлены убитые взвеси: 1) просто нагреванием в водяной бане в течение 1 часа при 80°—85° и 2) спиртовая взвесь по методу Bien'a и Sonntag'a.

Не задаваясь целью сравнить все предложенные методы, мы остановились на вышеприведеных двух, исходя из простоты первого и надежности второго, насколько об этом можно судить по литературным данным (Weil, Otto, Felix и Olitzki).

Спиртовую взвесь мы приготовляли либо по оригинальному рецепту Bien'a и Sonntag'a [1]), либо с тем видоизменением, что смывали культуру физиологическим раствором, не содержащим фенола, и спирт применяли не абсолютный, а 92—95-градусный.

Полученные взвеси, содержащие 30—40 миллиардов бактериальных тел в 1 куб. см, сохранялись при комнатной температуре и переодически испытывались в отношении своей агглютинабильности. Взвеси, убитые нагреванием, были проверены только в первых 3 опытах; в дальнейшем, в связи с полученными результатами (см. ниже) все опыты проводились только со взвесями Bien'a и Sonntag'a. Постоянным контролем служила живая культура *B. proteus* X_{19} (штаммы № 4 и № 6).

Сыворотки сыпно-тифозных больных и реконвалесцентов (с 10-го по 30-ый день болезни) были получены в количеттве 58 из Ленинградской Барачной Больницы им. Боткина. Реакция агглютинации ставилась в разведении 1:100—1:3200 в 0,5 куб. см.

---

[1]) По Bien'y и Sonntag'y суточная культура *B. proteus* X_{19}, засеянная на агар в обычные плоские бутылки, применяемые для приготовления вакцин, смывается 50 куб. см физиологического раствора, содержащего 0,5% фенола; к полученной эмульсии в половинном количестве (25 куб. см) прибавляется абсолютный спирт при постоянном помешивании. Взвесь ставится в термостат на 24 часа, причем выпадает хлопчатый осадок, с которого взвесь отстаивается. В таком виде она готова к употреблению (Bien).

жидкости. Опыт выдерживался в термостате 2 часа, а затем 18 часов — при комнатной температуре. Результаты учитывались через 2 и 18 часов простым глазом, при этом отмечался предельный титр, а также сила реакции в каждой пробирке (полная агглютинация отмечалась ++++).

Для изучения вопроса о возможности применения „стандартных" сывороток свежие сыпно-тифозные сыворотки подвергались различным способам консервирования: 1) сыворотки разливались по ампулам по 1—2 куб. см. и хранились в комнатном леднике при 5—6°; 2) высушивались с сернокислым аммонием [$(NH_4)_2\ SO_4$] resp. глюкозой; 3) высушивались на полосках фильтровальной бумаги (ср. Сухов, Diehl). Реакция агглютинации ставилась каждые 2—3 месяца.

В настоящей работе мы приводим только данные, относящиеся к сывороткам, сохраненным в ампулах на леднике, без добавления консервирующих веществ.

III. Результаты.

В процессе работы мы прежде всего сравнили между собой агглютинабильность 4-го и 6-го штаммов *B. proteus* X_{19}. При этом выяснилось, что агглютинабильные свойства их далеко не одинаковы: 6-й штамм значительно отставал от 4-го. В то время, как из 48 испытуемых сывороток со штаммом № 4 агглютинацию в разведении 1:3200 и выше давали 34, число последних при применении штамма № 6 упало до 24; одновременно увеличилось число сывороток, дающих отрицательный результат даже в разведении 1:100. Интересно отметить, что почти все 9 сывороток, не реагировавших с 6-м штаммом в разведении 1:100, дали агглютинацию довольно высокого титра со штаммом № 4: одна в разведении 1:3200, две — 1:800, 4 — 1:400, одна — 1:200 и только последняя — 1:100.

Для изучения вопроса об агглютинабильности спиртовых взвесей мы, как уже было указано выше, в первых трех опытах сравнивали между собой агглютинабильность живой культуры и взвесей убитой нагреванием и спиртовой, приготовленной по методу Bien'a и Sonntag'a. Для примера приводим результаты одного из них (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в данном опыте со спиртовой взвесью нами были получены лучшие результаты, нежели со взвесью убитой нагреванием. Аналогичные результаты дали и два другие опыта.

Приведенная таблица показывает также, что агглютинабильность спиртовых взвесей значительно отстает от агглютинабильности живых культур при учете результатов через 2 часа, но приближается к ней через 18 часов. Этот факт, повидимому, вообще характерный для убитых взвесей, соответствует данным, приводимым Sachs'ом, Werner'ом и Leoneanu, Felix'ом, Olitzk'им, Wolff'ом и др. Поэтому мы считали необходимым для окончательного суждения пользоваться данными, полученными через 18 часов.

Агглютинабильность культур — живой,

№№ штаммов	Взвеси	Через:	2 ч	
		Разведение [1]	VI—V	IV—III
4	Живая	Число сывороток, давших положительные результаты	16	13
	Спиртовая		2	17
	Убитая		2	6
6	Живая		12	7
	Спиртовая		5	12
	Убитая		4	7

При периодической проверке сыпно-тифозными сыворатками агглютинабильности спиртовых взвесей. мы не могли отметить сколько-нибудь значительного падения титра агглютинации в течение 3—12 месяцев. Так, напр., в одном из опытов с 44 сыпно-тифозными сыворотками оказалось, что по сравнению с живыми культурами спиртовая взвесь штамма № 4 только в 8 случаях незначительно отстала в титре, причем из этих сывороток 5 давали агглютинацию и с живыми культурами только в разведении 1:100. В аналогичных условиях между агглютинабильностью живой культуры и спиртовой взвеси штамма № 6 почти никакой разницы мы не видели.

В другом опыте при одновременной проверке, с помощью пяти свежих сыпно-тифозных сывороток, агглютинабильности спиртовых взвесей, сохранившихся 6—12 месяцев, были получены аналогичные результаты. Взвеси, приготовленные за 12 месяцев до опыта, агглютинировались двумя сыворотками до того же титра, что и живая культура (1:3200), двумя — в разведении 1:800 (при титре с живой культурой 1:1600) и только одной, давшей агглютинацию живой культуры в разведении 1:1600, до 1:400.

Сохраняемость сывороток по

Срок хранения	Через:	2 ч а с		
	Разведение	VI—V [1]	IV—III	II—I
Свежия сыворотки	Число сывороток, давших положительные результаты	20	16	6
Шестимесячныя сыворотки		12	17	14

[1] I разведению — 1:100, II — 1:200, III — 1:400, IV — 1:800, V — 1:1.600 и VI — 1:3.200.

См. объяснение к таблице I.

Табл. 1.

убитой нагреванием и спиртовой — штаммов №№ 4 и 6.

а с а		18 ч а с о в				
II—I	<I [2])	VI—V	IV—III	II—I	<I	Всего
2	13	29	6	6	3	44
7	18	24	8	4	8	44
15	20	14	10	9	11	44
5	11	20	3	6	6	35
3	15	17	7	3	8	35
6	18	13	4	7	11	35

* * *

При изучении вопроса о сохранении агглютинирующих свойств сыпно-тифозных сывороток, нами получены следующие данные. При периодическом испытании с живой культурой *proteus* OX_{19} (штамм № 4) агглютинирующих свойств свежих сыпно-тифозных сывороток и этих же сывороток через 3—6 месяцев хранения оказалось, что титр их изменяется незначительно (см. таб. II).

Так, через 3 месяца число сывороток в первой графе уменьшается на пять, зато во второй увеличивается на две. Сыворотки, хранившиеся 6 месяцев, дали уменьшение первой группы на 12 и увеличение второй группы на 6. Одна сыворотка, давшая отрицательный результат в разведении 1:100 через три и шесть месяцев, в свежем состоянии через два часа давала агглютинацию в очень незначительных разведениях (ниже 1:100) и только через 18 часов дала положительные результаты в разведении 1:400.

Итак, титр сыпно-тифозных сывороток через 6 месяцев снизился на 1—2 разведения только у 6 сывороток из 47. Аналогичные результаты мы получили и со штаммом № 6.

Табл. 2.

титру 6 месяцев.

а	18 ч а с о в				
<I	VI—V	IV—III	II—I	<I	Всего
5	25	8	2	—	47
4	37	14	7	1	47

[2]) В эту графу вошли сыворотки, не давшие агглютинации в разведении $^1/_{100}$ или совсем не реагировавшие.

Сохраняемость сывороток по силе

Срок хранения	Через:	2 ч а		
	Сумма крестов	24—18	18—12	12—6
Свежия сыворотки	Число сывороток, давших положительные результаты	14	11	10
Шестимесячныя сыворотки		2	7	13

Наряду с хорошей сохраняемостью титра мы постоянно наблюдали у изучаемых нами сывороток падение силы агглютинации (см. табл. III). Если из 45 свежих сывороток 31 дала сумму плюсов во всех разведениях 24—18, то эту же сумму из шестимесячных дали только 10 сывороток. Это снижение шло за счет увеличения числа сывороток с незначительной силой агглютинации, т.-е. суммой плюсов 12—6 (графа 3), 6—1 (графа 4). Сохранившиеся сыворотки с 6-ым штаммом по силе агглютинации еще больше отставали от свежих.

Отдельно было изучено падение титра у сильных и слабых сывороток. Сильными сыворотками мы считали такие, титр которых в свежем состоянии через два часа был от 1 : 3200 до 1 : 800 включительно, а сыворотками слабыми — предельный титр которых не превышал 1 : 400.

О сохраняемости агглютинирующих свойств этими двумя группами сывороток можно судить по следующим данным. Из 29 сильных сывороток, агглютинировавших в свежем состоянии до разведения 1 : 3200 включительно, только 7 снизило титр через 6 месяцев. Из них 5 сывороток дали снижение на 1—2 разведения и 3 сыворотки до 1 : 200. При этом, последние 3 сыворотки упали в своем титре уже спустя месяц после взятия крови у больных.

Стандартные сыво-

Срок хранения	Взвеси	Через:	2 ч	
		Разведение	VI—V [1])	IV—III
Трехмесячные сыворотки	Живая эмульсия	Число сывороток, давших положительный результат	14	16
	Спиртовая эмульсия		7	20
Шестимесячные сыворотки	Живая эмульсия		12	17
	Спиртовая эмульсия		6	16

[1]) См. объяснение к таблице I.

Табл. 3.

через 6 месяцев.

с а		18 ч а с о в					
6—1	0	24—18	18—12	12—6	6—1	0	Всего
5	5	31	7	5	2	—	45
19	4	10	16	8	10	1	45

Слабые сыворотки через 6 месяцев тоже не резко падали в своем титре.

Мы не могли также отметить разницы в быстроте падения титра сохранявшихся сыпно-тифозных сывороток в зависимости от того, в какой период болезни они были получены в середине, конце или при выздоровлении.

В специальных опытах нами было изучено действие сохранявшихся сывороток не только на живую культуру, но и на спиртовые взвеси Bien'a и Sonntag'a, которые были приготовлены за 3—5 месяцев до этого. Полученные результаты представлены на табл. IV, из которой видно, что трехмесячные „стандартные" сыворотки в первой графе уменьшились на 4, а шестимесячные на 2 сыворотки. Таким образом, сохранявшаяся спиртовая взвесь хорошо агглютинировалась не только свежими сыворотками, но и „стандартными".

IV. Обсуждения и выводы.

Подводя итоги полученным нами данным, мы отмечаем, что спиртовая взвесь B. proteus X19, приготовленная по методу Bien'a и Sonntag'a, как свежая, так и подвергнутая 6—12-месяч-

Таб. 4.

ротки и взвеси.

а с а		18 ч а с о в				
II—I	<I	VI—V	IV—III	II—I	<I	Всего
12	5	32	10	4	1	47
14	6	28	10	7	2	47
14	4	25	14	7	1	47
19	6	23	13	9	2	47

ному хранению в указанных условиях, по своей агглютинабильности лишь незначительно уступает живой культуре (см. табл. I и II).

Вышеприведенные свойства спиртовой взвеси дают нам право утверждать, что последняя может быть с успехом применена для реакции Weil-Felix'a во всех случаях, когда представляется затруднительной работа с живой культурой.

При обследовании на реакцию Weil-Felix'a одного сыпнотифозного очага Псковского Округа М. Е. Кроль и мною была практически проверена пригодность данного метода в условиях работы периферической лаборатории на 840 сыворотках, при постоянном контроле с живыми культурами. Полученные результаты (см. Гах [2]) целиком подтверждают практическое значение спиртовых взвесей по Bien'y и Sonntag'y. Работая постоянно со спиртовой взвесью при наличии контроля с живой культурой, мы на многих сотнях сывороток ни разу не получили неспецифической реакции за все время нашей работы (ср. Sachs, Bien).

В настоящих опытах оказалось, что лучшую агглютинабильность обнаруживают взвеси, приготовленные из штамма, который лучше агглютинируется в живом виде. Поэтому, нам кажется, при постановке реакции Weil-Felix'a независимо от того, работаем ли мы с живыми культурами или со спиртовыми взвесями, нельзя ограничиваться употреблением одного штамма; при приготовлении спиртовых взвесей также необходимо пользоваться наиболее агглютинабильным штаммом. Это имеет особо важное значение в тех случаях, когда сыворотка обладает невысоким титром.

Данные, приведенные в табл. II, III и IV, показывают, что „стандартные" сыворотки, хотя несколько и отставали по своим агглютинирующим свойствам от свежих, но все же хорошо сохраняли свой титр в течение не менее 6 месяцев (при хранении их на леднике в запаянных ампулах без прибавления консервирующих веществ). В этом случае, по нашему мнению, не имеет практического значения некоторое падение силы части сывороток (см. выше).

Тот факт, что спиртовые взвеси одинаково хорошо агглютинируются как со свежими сыворотками, так и со „стандартными", дает нам возможность при постановке реакции Weil-Felix'a и при пользовании убитыми взвесями иметь постоянный контроль с заведомо сыпно-тифозными сыворотками.

Для выбора „стандартной" сыворотки, нам кажется лучше всего пользоваться сыпно-тифозной сывороткой высокого титра. В наших опытах кривая падения титра представлялась одинаковой у слабых и сильных сывороток, и, следовательно, при прочих равных условиях сильные сыворотки дольше сохраняют достаточный титр.

Исходя их всех вышеприведенных данных, мы считали возможным рекомендовать в работе периферических лабораторий, где несомненно требуется упрощение методики реакции Weil-Felix'a, употребление спиртовых взвесей по Bien'y и Sonntag'y и „стандартных" сывороток.

В заключение считаю своим приятным долгом принести глубокую благодарность Ивану Васильевичу Гаху за руководство и указания в процессе работы.

ЛИТЕРАТУРА.

Афанасьева. — Сборник „Сыпной тиф и его возбудители" под ред. В. А. Барыкина. Ростов н/Д. 1920. Bien. — W. Kl. Woch. 1919, Nr. 5, Bien.— Centr. f. Bakt. Bd 93, S. 196. 1924. Bien und Sonntag. — M. Med. Woch. 1917, Nr. 43. Csepai. — M. Med. Woch. Nr. 27, 1917, S. 886. Diehl. — Med. Nr. 37, 1918, цит. по Wolff'y. Felix und Olitzki. — Journ. of Hyg. V. 28. p. 55, 1928. Гах. 1) Centr. f. Bakt. Bd 102, S. 129. 1927. 2) Докл. на Расш. Вакц. — Сыв. Совещании 2 февр. 1930. Гигиена и Эпидемиология (в печати). Hamburger und Bauch. — Deutsche med Woch. 1917. Nr. 39. Löwy — Wien. klin. Woch. Nr. 1919, 31. Otto. — Zeitsch. f. Hyg. Bd 97, S. 922. 1923. Sachs.— Deutsche med. Woch. 1917. Nr. 31, S. 964. Садов. — Сборн. Трудов по сыпному тифу Ленинград 1920. Сухов. — Врач. Дело. 1921 г. № Шапшев. — Сборн. статей по сыпному тифу, посвященный Шатилову. Прилож. к Журн. „Врач. Дело" 1922 г. Schürer und Stern.—M. Med. Woch. 1917, Nr. 39. Weil. — W. Kl. Woch. 1919, Nr. 31. Werner und Leoneanu. — M. Med. Woch. 1919. Nr. 22. Wolff. — Ergebn. d. Hyg. Bd 5, S. 532, 1922.

Из Гос. Серотерап. И-та. Копенгаген.

К вопросу о лечебном действии противодифтерийной сыворотки.

Th. Madsen и S. Schmidt

Введение противодифтерийной сыворотки в терапию явилось событием исключительной важности. Первые результаты применения этого нового метода лечения, казалось, превзошли все ожидания. Однако, спустя несколько лет, многие клиницисты стали относится к нему уже с меньшим энтузиазмом: действие сыворотки стало казаться им менее действительным, чем в начале, а некоторые даже утверждали, что в отношении эпидемий с тяжелыми формами дифтерии, действие сыворотки оказывалось почти равным нулю. Это обстоятельство не могло не вызвать удивления у лабораторных работников, настойчиво добивавшихся получения сывороток все с большим и большим содержанием антитоксина. Поэтому естественно, что вскоре возник вопрос, действительно ли — как это предполагал Ehrlich — лечебные свойства сывороток находятся в строгом соотношении с содержанием в них антитоксина. [1])

На Международном Гигиеническом Конгрессе в Париже в 1900 г. E. Roux, ссылаясь на опыты, произведенные в его лаборатории Momont и Danitz'ем, высказался за то, что не существует параллелизма между содержанием антитоксических единиц в сыворотке и ее лечебным действием: сыворотки с более низким содержанием антитоксических единиц иногда оказывались более действительными с точки зрения терапевтического эффекта, нежели сыворотки с более высоким титром.

Roux полагает, что противодифтерийная сыворотка кроме антитоксина должна содержать и антимикробные вещества, прямое назначение которых — уничтожить внедрившихся микробов и этим облегчить отход пленок.

Поэтому некоторые институты, изготовляющие сыворотки, стали применять смешанную иммунизацию лошадей: кроме подкожных впрыскиваний токсина они вводили внутрибрюшинно или внутривенно микробные тела, полученные от свежевыделенных культур дифтерийной палочки.

---

[1]) Все, вероятно, помнят, что несколько лет тому назад вопрос о действии противодифтерийной сыворотки снова подвергся сомнению, т. к. некоторые допускали, что сыворотки нормальных животных, т. е. не подвергшихся иммунизации, обладают теми же самыми свойствами, что и сыворотки, полученные от иммунизированных животных.

О степени полезности применения таких сывороток судить очень трудно, т. к. методы для обнаружения антимикробных веществ сейчас еще недостаточно совершенны.[1]) В результате сообщений Roux, о которых мы только что упомянули, вопрос о соотношении между содержанием антитоксина в противодифтерийных сыворотках и их терапевтическим действием был подвергнут тщательному изучению в различных лабораториях. Появилась французская работа Cruveilhier (1904 г.), выводы которой полностью подтверждали мысль, высказанную Roux. Затем опубликован был целый ряд работ: Marx (1901 г.), Steinhardt и Banzhof (1907), Brustlein (1909); их результаты согласовались полностью с положениями Ehrlich'a. Обширные исследования, предпринятые Kraus'ом и его сотрудниками (Doerr, Pribram, Russ, Schwoner, Baecher, Amiradzibi) в период времени с 1903 по 1913 годы, давали основание думать, что антитоксин, заключающийся в различных противодифтерийных сыворотках, обладает различным *Avidität'ом* по отношению к одному и тому же токсину: так, сыворотка с энергичным *Avidität'ом* будто бы обладает лечебными свойствами более высокими, нежели таковая со слабым *Avidität'ом*. Из опыта Kraus'a следовало, что сыворотки со слабым содержанием антитоксических единиц давали обычно более выраженный терапевтический эффект, нежели сыворотки с высоким содержанием их. Барыкин также (1912) пришел к подобным результатам. Наоборот, факты, приводимые многими немецкими исследователями (Berghaus (1908), Neufeld и Haendel (1912), Kolle, Jeseph, Schlossberger (1919—21) находятся в полном противоречии с сообщениями Kraus'a и его сотрудников. Все вышеуказанные авторы высказываются в пользу полного параллелизма между антитоксической силой сыворотки и ее лечебным действием.

Таким образом, этот вопрос столь большой важности оставался все еще неразрешенным.

Экспериментальные работы последних лет дали нам в руки новый ценный метод для изучения *in vitro* некоторых вопросов, связанных с реакцией, происходящей между токсином и антитоксином; метод этот носит название — реакция флокуляции Ramon'a. Метод титрования, введенный Ehrlich'ом, несмотря на то, что он дает возможность достаточно точно определять количество антитоксических единиц, терпит, повидимому, те же самые неудобства, как и всякий другой метод, основанный на применении опытных животных. И поэтому давно уже стремятся к тому, чтобы заменить этот способ способом титрования *in vitro*. Nicolle, Cezari и Debains опубликовали в 1919—20 г. метод, при помощи которого представляется возможным определять силу антитоксина

[1]) H. Schmidt'y и W. Scholz'y удалось получить специфическую преципитацию, смешивая дифтерийный токсин — с предварительным добавлением протеинового раствора, приготовленного из дифтерийных бацилл, с противодифтерийной сывороткой. Эти авторы не считают указанную преципитацию тождественной с флокуляцией Ramon'a т. к. она не находится в зависимости от содержания антитоксина в сыворотке. Тем не менее, не установлено, что эти преципитины обладают какими нибудь лечебными свойствами.

в противодифтерийных и противотетанических сыворотках *in vitro*, пользуясь для этой цели преципитацией, получающейся при смешении антитоксических сывороток с соответствующими токсинами. Независимо от этих авторов W. Géorgi (1920) пред ожил споссб, основанный на этом же самом принципе. Однако техника, предложенная Nicoll'ем, Cezari и Debains, оказалась очень сложной, а реакция Géorgi недостаточно чувствительной; таким образом ни один из этих методов не нашел себе применения. В 1922 г. Ramon заметил, что при смешении дифтерийного токсина со свежей дифтерийной сывороткой происходит реакция флокуляции. Изучая это явление, Ramon выяснил, что начальная флокуляция наступает раньше всего в смеси, содержащей токсин и антитоксин в таких соотношениях, при которых они оба друг друга взаимно насыщают. Реакция Ramon'а дает возможность определить с одной стороны нейтрализующую силу [1]) токсина, а с другой — содержание антитоксина в иммунной сыворотке. Данные Ramon'а были подтверждены S. Schmidt'ом, Reneaux, Glenny, Okell, Wallace, Pope, Waddington, H. Schmidt и W. Scholtz, Th. Madsen и S. Schmidt, Bayne-Jones, Povitzki и Banzhof и др. Некоторые исследователи (Sordelli и Serpa, Moloncy и Weld, Ген, Чертков и Цып) отметили несогласованность, получающуюся при сравнении результатов титрования по способу флокуляции с результатами титрования на животных. Спустя некоторое время Ген, Чертков и Цып сообщили, что им удалось достигнуть вполне удовлетворительных результатов при применении техники, значительно отличающейся от предложенной Ramon'ом.

Более подробное обсуждение этих разногласий, представляющих большой теоретический интерес, вывело бы нас за пределы данной статьи; они, впрочем, находят себе разъяснения в наших исследованиях. Но здесь мы намерены рассмотреть только один вопрос, особенно значительный как с практической, так и с теоретической точки зрения:

Скорость наступления реакции между токсином и антитоксном.

Ramon в своей основной работе о феномене флокуляции отметил, что скорость, с которой определенная сыворотка вызывает флокуляцию токсина, очень различна для разных сывороток и что она не имеет никакого отношения к антитоксическому титру сыворотки. Он думает, что разница в скорости флокуляции объясняется неодинаковым *Avidität'ом* антитоксина разных сывороток по отношению к специфическому токсину. Это наблюдение легло в основу наших исследований.

Остановимся на один момент на разнообразных свойствах феномена флокуляции, рассмотрев сначала роль токсина, а затем — антитоксина в реакции.

[1]) По Ramon'у, результаты исследований которого были подтверждены Glenny и его сотрудниками, а также S. Schmidt'ом, H. Schmidt'ом и W. Scholz'ем—нейтрализующая сила соответствует иммунизирующей.

Методика постановки опыта и терминология.

Опыты флокуляции производились с определенным количеством токсина, равным 10 *куб. см.* В пробирки, содержащие указанные количества токсина, наливалась испытуемая сыворотка в убывающих дозах. Промежутки между отдельными дозами сыворотки соответствовали в среднем 10%. По нашему мнению, еще большей точности достигнуть трудно. Штандартизация токсина *test* делалась при помощи высушенной сыворотки, предварительно проверенной на свинках по способу Ehrlich'a. Пробирки со смесью токсина с сывороткой помещались в водяную баню при 40° и наблюдались через различные промежутки времени.

По Ramon'y единицей антигенности токсина называют то количество его (обозначенное в *куб. см*), которое, будучи предварительно смешанным с одной единицей антитоксина, дает флокуляцию в более короткое время, нежели всякая другая смесь, содержащая, при прочих равных условиях, большую или меньшую дозу токсина. Если 0,1 *куб. см* определенного токсина флокулирует более быстро в присутствии одной единицы антитоксина, нежели количество непосредственно более высокое (напр. 0,11 *куб. см*) или непосредственно более низкое (напр. 0,09 *куб. см*), то говорят, что 0,1 *куб. см* этого токсина соответствует точно одной единице антигена, или же 1 *куб. см* токсина содержит десять антигенных единиц. Пользуясь этим методом, можно легко определить силу других сывороток, антитоксический титр которых неизвестен. Так, сыворотка, 0,2 *куб. см* которой дает начальную флокуляцию с 10 *куб. см* токсина, о котором мы только что говорили, содержит 500 *A.E.* в 1 *куб. см.* Для обозначения времени флокуляции, мы предлагаем пользоваться обозначением *Kf*. Говоря о величине *Kf* нужно помнить, что она изменяется в зависимости от условий опыта; в особенности существенную роль в этом отношении играет температура, почему необходимо всегда указывать, при какой температуре происходил весь опыт.

Роль токсина в реакции флокуляции.

Величина *Kf* зависит, в первую очередь, от токсина, употребляемого в опыте. Она больше при слабом токсине, нежели при сильном (с точки зрения нейтрализующей силы). Токсин, содержащий одну или две антигенные единицы в 1 *куб. см* потребует, может быть, от 10 до 15 часов времени для наступления флокуляции, тогда как при токсине, содержащем от 12 до 15 единиц в 1 *куб. см*, флокуляция наступает через 15—20 минут. Между этими двумя крайними величинами располагается, естественно, целая гамма переходов, напр., токсин, содержащий 5 антигенных единиц, флокулирует в промежуток времени от 80 до 90 минут и т. д.

Когда токсин стареет, токсическая сила, как известно, постепенно понижается, причем его нейтрализующие свойства по отношению к антитоксину сохраняются (Ehrlich). Очень интересно отметить, что если токсин сохраняется при низкой температуре

(0—10°), то способность его к флокуляции может оставаться постоянной в течение очень многих лет (30 л.). Таким образом, токсичность не играет никакой роли для *Avidität'a* токсина по отношению к антитоксину; даже токсины, сделавшиеся атоксичными (анатоксин) могут полностью сохранять их флокулирующий *Avidität*.

Роль противодифтерийной сыворотки в реакции флокуляции.

Разные сыворотки флокулируют, как было уже указано выше, в различные промежутки времени, независимо от их антитоксического титра. Слабые сыворотки часто обладают более энергичным флокулирующим *Avidität'ом*, нежели сыворотки сильные. Табл. № 1 нам подтверждает это на нескольких примерах.

Таб. № 1.

Число сывороток	*Kf* при 40°	*A.E.* в 1 *куб. см*
11	10—30 минут	40—1 000
81	30—120 „	20—1 600
8	120—1800 „	50—1 000

Здесь мы видим, что из 100 сывороток 11 имеют *Kf* меньше 30 минут, 8 флокулируют очень медленно (*Kf* свыше 120 минут), большая же часть их — около 80% — дает реакцию в течение 1 часа в среднем (между 30 и 120 минутами). Часто величина *Kf* для сыворотки одного и того же животного остается постоянной даже в тех случаях, если проба взята в различные сроки самого процесса иммунизации, когда, следовательно, содержание антитоксических единиц подвержено значительным колебаниям. Так как получается впечатление, что флокулирующий *Avidität* не находится в зависимости от качества взятого антигена, то мы решили произвести исследование нескольких сывороток, отличающихся друг от друга своим *Avidität'ом*. Слово *Avidität*, введенное в иммунологическую терминологию Ehrlich'ом для оценки различных модификаций—из которых, по мнению исследователя, состоит дифтерийный токсин,—токсина, токсона, токсоида, позже было принято Kraus'ом для определения качества антитоксина. Так как это выражение в настоящее время получило полное право гражданства, то мы им также будем пользоваться, только понимая под ним определенное стремление сыворотки к соединению с близким ей антигеном.

Особого интереса заслуживает вопрос о соотношении между результатами титрования дифтерийных сывороток *in vivo* и *in vitro*. В таблице № II помещены результаты титрования ряда сывороток с различным флокулирующим *Avidität'ом*.

Таб. № 2.

№№ лошадей	*A.E.* в 1 *куб. см* при титровании по		*Kf* при 40°
	Ramon'y	*Ehrlich'y*	
924	175	250	7 минут
754	95	160	12 „
539	140	250	15 „
748	30	56	20 „
928	2 100	2 200	30 „
799	560	560	35 „
805	850	800	40 „
824	1 300	1 250	45 „
782	550	550	50 „
788	1 550	1 600	55 „
803	1 100	1 100	60 „
752	1 300	1 300	70 „
825	360	350	100 „
737	120	75	8 часов
789	125	40	8 „
486	57	40	14 „
890	125	28	22 „

Во втором столбце таблицы указана антитоксическая сила сывороток, которая определялась методом флокуляции. Результаты титрования на морских свинках находятся в соседнем столбце направо. Просматривая последний столбец налево, где помещены величины *Kf*, видно, что сыворотки скоро флокулирующие обнаруживают более высокий титр *in vivo*, нежели *in vitro*. Как раз обратное наблюдается в сыворотках с очень замедленной флокуляцией.

В средней части таблицы помещены сыворотки со средней *Kf* (от 30 до 100 минут); здесь титр сывороток почти одинаков (считаясь с возможностью неизбежных при опыте ошибок), независимо от того, пользуемся ли мы в целях титрования методом Ehrlich'a. Как уже было сказано, только незначительная часть сывороток флокулирует очень медленно или очень быстро. Исходя из наших опытов, на нескольких тысячах сывороток, 80% имеют среднюю *Kf*, в то время, как 10% обладают очень энергичным флокулирующим *Avidität'ом* и 10% очень слабым. Это обстоятельство необходимо учитывать при определении величины *Kf* токсинов, предназначен-

ных для титрования сывороток по способу флокуляции. В этом случае следует пользоваться сывороткой со средним *Avidität'ом*, т. к. у сывороток, принадлежащих к этой категории, результаты титрования *in vitro* и *in vivo* довольно близки между собой.

Если для определения силы токсина берется сыворотка из числа быстро флокулирующих, то в дальнейшем, при титровании новых сывороток по отношению к этому токсину они окажутся более сильными *in vitro*, чем *in vivo*. Наоборот, если для определения силы токсина взята сыворотка медленно флокулирующая, то титры сывороток, определяемых по этому токсину, будут ниже при титровании *in vitro*, нежели *in vivo*. До сих пор признавалось, что метод Ehrlich'a дает нам точное представление о реакции, происходящей между токсином и антитоксином. Как мы увидим ниже, такая точка зрения не совсем правильна. Не следует забывать, что методика, пользующаяся морскими свинками для титрования сывороток, несмотря на неоспоримую пользу, приносимую ею на практике, была выбрана совершенно произвольно и что до сих пор не существует способа для проверки, действительно ли — следуя вышеуказанному методу Ehrlich'a, всегда возможно определить нейтральную точку смеси токсин-антитоксина. Кстати напомним, что многие доказательства, основывающиеся на экспериментальных данных, как феномен Ehrlich'a, феномен Bordet-Danitz'e, могут служить предметом большого спора.

Скорость р. нейтрализации между токсином и антитоксином.

Ehrlich считал, что антитоксин обладает энергичным *Avidität'ом* по отношению к токсину. В противоположность очень сложной конституции токсина, Ehrlich считал, что антитоксин обладает всегда постоянными специфическими свойствами, независимо от сыворотки, в которой он содержится.

В 1902 г. Dreyer и Madsen показали, что смесь токсина и антитоксина, нейтральная по отношению к морским свинкам при подкожном введении, может, тем не менее, вызвать смерть у кроликов при непосредственном введении в кровь. Так, смесь, содержащая одну единицу антитоксина и одну дозу L_t токсина, вызывает только легкий, едва заметный, отек, когда вводится в подкожную клетчатку морской свинки; в случае же впрыскивания этой же смеси в вену кролика, она вызывает специфическую интоксикацию, смертельную для животного.

Ehrlich объяснял этот факт неодинаковой чувствительностью двух разных видов животных по отношению к одной из модификаций дифтерийного яда, а именно к токсону; это вещество, будучи мало токсичным для морской свинки, является, напротив, очень ядовитым для кролика. Morgenroth показал (1904 г.), что такие смеси токсина с антитоксином становятся также безвредными и для кролика, если их, до введения в вену, поставить на определенный срок, например, на 24 часа в термостат. На основании этого Morgenroth пришел к заключению, что нейтрализация между токсином и антитоксином не происходит мгновенно — как это думал

Ehrlich, а наступает только спустя некоторое время после соответствующего контакта, как это представляли себе Arrhenius и Madsen.

S. Schmidt [1], впрыскивая смесь токсина с антитоксином в вену кролика, пришел к заключению (1926 г.), что антитоксины сывороток, обладающих энергичной флокуляцией, соединяются с токсином мгновенно, если же сыворотка медленно флокулирует, то и реакция между токсином и антитоксином также идет медленно. Мы имели возможность проверить это и пришли к заключению, что — как общее правило — сыворотки с величиной *Kf*, равной 10—30 минутам, обладают очень энергичным *Avidität'ом* по отношению к токсину, в то время как сыворотки, флокулирующие в течение 2-х часов или более, обладают *Avidität'ом* слабым. Большая часть со средней *Kf* (примерно 1 час) имеет и средний *Avidität* по отношению к токсину.

Для постановки наших опытов мы пользуемся белыми кроликами весом в 2.000 *г*. Желательно выдерживать опытных животных по крайней мере в течение 15 дней в клетках и в опыт брать только тех, которые в течение указанного срока прибывают в весе и не обнаруживают никаких ненормальностей. Очень важно иметь, по возможности, одинаковых животных. Опыт ставится следующим образом: приготовляется несколько серий одинаковых смесей, состоящих из одной и той же дозы L_f, стандартного токсина и убывающих доз титруемой сыворотки. Одна серия вводится кроликам внутривенно немедленно по приготовлении. другие же до впрыскивания на более или менее долгий срок ставятся в термостат. Если употребляемая сыворотка мгновенно нейтрализует токсин, то результат получается один и тот же, независимо от того, вводятся ли смеси немедленно по изготовлении, или же выдерживаются в термостате (не переходя, конечно, границ в смысле длительности пребывания в термостате, что могло бы вызвать изменение в токсине или сыворотке). Стойкость токсина и антитоксина испытывается предварительно. Если, наоборот, речь идет о сыворотке со слабым или средним *Avidität'ом*, то при условии введения смеси немедленно по изготовлении сыворотки для нейтрализации токсина потребуется ее гораздо большее количество, чем сыворотки, бывшей в контакте с токсином некоторое время до впрыскивания. Время нейтрализации может сильно колебаться (между 0 и 30 часами) для различных сывороток.

При сравнении результатов титрования сывороток на морских свинках и на кроликах оказалось, что при введении свеже приготовленных смесей токсин-антитоксина, сыворотки, обладающие энергичным *Avidität'ом*, дают совершенно согласованные результаты; все же другие сыворотки дают большую или меньшую разницу, при чем титр сыворотки на кроликах всегда ниже титра на морских свинках. Разница тем больше, чем *Avidität* сыворотки слабее. Это, вероятно, можно объяснить тем фактом, что смесь довольно медленно всасывается в бедную сосудами подкожную

[1] Kgl. Dansk. Vidensk. Selsk. Biol. Medd. V, 8. 1926.

Таб. № 3.

Скорость нейтрализации двух сывороток с различной величиной Kf

1) Сыворотка 504. $Kf = 45$ минут.

Количество сыворотки, смешанной с L_f токсина	Время контакта токсина и антитоксина до впрыскивания		
	0	2	24 часа
1/18 *куб. см*	0		
1/20 „ „	0	0	0
1/22 „ „	+	+	+
1/25 „ „		+	+

Обозначения: 0 — выжила; + — смерть до 4 дня; (+) — смерть после 4 дня.

2) Сыворотка 486. $Kf = 900$ минут.

Количество сыворотки, смешанной с L_f токсина	Время контакта токсина и антитоксина до впрыскивания				
	0	6	9	14	24 часа
1/25 к. с.	0				
1/28 „ „	0				
1/30 „ „	0				
1/33 „ „	+	0	0		
1/37 „ „	+	0	0		
1/40 „ „	+	+	(+)	0	
1/45 „ „			+	0	0
1/50 „ „				(+)	(+)
1/55 „ „					+
1/66 „ „				+	

клетчатку морской свинки, а это обстоятельство используется токсином и антитоксином для соединения их еще до начала всасывания. Возможно также, что подкожная клетчатка играет роль особаго катализатора (Morgenroth).

Весьма интересно отметить, что смеси токсин-антитоксина, кажущиеся нейтральными при подкожном введении, могут вызвать осложнения, когда их вводят внутримышечно [1]. Однако, существуют сыворотки, *Avidität* которых к токсину так слаб, что эффект совершенно различен в зависимости от того, впрыскиваются ли только что приготовленные смеси токсин-антитоксина или после пребывания их в термостате в течение, примерно,

[1] S. Schmidt: Zeit. f. Immun. 59, 82, 1928.

24 часов. Таким образом, совершенно очевидно, что метод Ehrlich'a не является достаточным для определения *Avidität'a* антитоксина.

Таб. 4.

Разница между результатами титрования нескольких сывороток с различным *Avidität'ом* на свинках при подкожном введении и на кроликах при внутривенном введении

№№ лошадей	*Kf*	*Kn*	*A.E.* в *куб. см*				
			in vitro	*in vivo*			
				по способу Ehrlich'a		На кроликах	
			по способу Ramon'a	Смесь свежеприготовленная	Смесь выдержанная 24 часа при 40°	Смесь свежеприготовленная	Смесь выдержанная 24 часа при 40°
924	7 мин.	0	175	250	250	250	250
754	17 „	0	95	130	130	120	120
539	17 „	0	180	250	250	250	250
789	400 „	400	120	50	71	10	71
737	480 „	480	100—110	70—75	80	23	75—80
486	900 „	800	57	40	50—55	30	50

Прилагаемые таблицы иллюстрируют сейчас сказанное.

Из этой таблицы видно, что сыворотка № 503 (скоро флокулирующая) нейтрализует токсин мгновенно; титр остается тот же самый, впрыскивают ли смесь токсина-антитоксина только что приготовленную, или выдержанную до инъекции от 2 до 24 часов в термостате. Наоборот, сыворотка № 486 производит свое действие постепенно: нейтрализация заканчивается только спустя 14 часов. Для сыворотки № 503 титр как *in vitro*, так и *in vivo* (на свинке и на кролике) тождественны. Титр *in vitro* (57 *AE*) сыворотки 486 значительно превосходит титр *in vivo* на свинке (40 *AE*), а этот последний гораздо выше, нежели на кролике (30 *AE*).

Эта таблица очень ясно указывает разницу титра, установленного с одной стороны *in vitro*, а с другой *in vivo* для серии сывороток с различным *Avidität'ом*. При титровании сывороток на свинках и кроликах одинаковые результаты получаются для сывороток с энергичным *Avidität'ом*; для сывороток со слабым *Avidität'ом* титр на кроликах всегда ниже, чем на свинках; но если впрыскивать смесь токсин-антитоксина, предварительно выдержанную в течение 24 часов в термостате, то в большинстве случаев титр сыворотки на кроликах и на свинках почти совпадает.

Исходя из вышесказанного, должно придти к заключению, что одно и то же число антитоксических единиц разных сывороток (при определении их по методу Ehrlich'a) может давать совершенно различный терапевтический эффект при лечении больного

организма. Можно ожидать, что антитоксин, заключающийся в сыворотке с энергичным *Avidität'ом*, производит эффект гораздо больший, нежели заключающийся в сыворотке со слабым *Avidität'ом*. Для того, чтобы доказать это экспериментальным путем, мы предприняли целый ряд опытов на животных. Сообщаем из них две серии.

1-я серия. Методика опыта.

4 *D.l.m.* стандартного токсина (n^0 610; *D.l.m.* = 0,07 cm^3 L_t = = 0,2) были впрыснуты в вену уха белых кроликов, весивших 2.000 *г*. Через час была введена сыворотка точно так же внутривенно. Результаты видны из нижеследующего.

Таб. 5.

Лечебное действие сывороток с различным Avidität'ом

Сыворотка №	486	A 24	502	503 A	503 B
A.E. в *куб.см*	150	290	12,5	240	20
Kf	900 мин.	180 мин.	75 мин.	75 мин.	45 мин.
Kn	800 „	120 „	30 „	0 „	0 „
A. E. введено:					
150	00				
100	00++++				
75	0(+)				
37,5	++++				
30	00+				
25	+++		00	0000	
20	(+)(+)(+)				
15	+++				
14,5		00			
12,5				00	
11,5		++		00	
11,0					
10		+	000+	000(+)+	
9			000)	00	
7			0(+)(+)(+)		
6,5			0(+)		
6			0(+)	(+)(+)	000
5			0(+)	++	
4			++		0++
3,5			0(+)		
3			0++		
2,25			00+		
1,5			++		

Просматривая эту таблицу, несмотря на некоторые неправильности в результатах, все-таки можно придти к заключению, что сыворотки №№ 502, 503A, 503B дают лечебный эффект более заметный, чем сыворотки № 486 и A 24. Нужно отметить, что некоторые животные кажутся очень резистентными, в то время как другие обнаруживают ясно выраженную сверхчувствительность. Этих неправильностей в некоторой степени возможно избежать, если сократить промежуток времени между введением токсина и сыворотки.

Таблица 6.

Лечебное действие 7 противодифтерийных сывороток с различным Avidität'ом

Сыворотка №	721	737	777	788	581	754	757
A.E. в *куб. см*	1,4	75	1 250	1 500	1 100	130	1,25
Kf		480 мин.	65 мин.	5 5 мин.	40 мин.	15 мин.	10 мин.
Kn	1 500 мин.	240 „	—	30 „	30 „	0 „	0 „
A.E. введено:							
28	+ 0000						
15,0		0000		000			
14	++						
13						000000	
12,5			000				
11	-++	+++					
7,5	++++++	++++00	+++000				
6,5						000	
5,5					000		
4,5				000			
3,9						000	
3,75							000
3,3					000		
3,0				+ 0			
2,75				++	+ 00	+ 0	
2.5							++ 0
2,25							
1,9						++ 0	
1,5							
1,4							
1,3						+ ++	
1,25							+++

2-я серия опытов.

Одна доза L_f токсина (n^0 *V* 24; $L_f = 0{,}30$ *куб. см* соответствующий почти 40 *d.l.m.*) впрыскивалась внутривенно кроликам. Спустя 10 минут животным вводилась сыворотка. Из таблицы № VI видно, что результаты, полученные при этом способе введения, более правильны, чем в предшествующем опыте.

С лечебной точки зрения особенно слабыми сыворотками оказались две первые из указанных на этой таблице. Сыворотка № 721 получена от лошади, которая, несмотря на очень энергичную иммунизацию, давала сыворотку, содержащую весьма незначительное количество антитоксических единиц. Интересно сравнить с нею сыворотку лошади 757. Сыворотка у этой лошади была взята до иммунизации и, как видно из опыта, она не только уже в нормальном состоянии обладала антитоксическими свойствами, но, кроме того, еще и энергичным *Avidität'ом* по отношению к токсину (*KnO*). При наших дальнейших исследованиях очень редко случалось найти лошадь с таким высоким количеством антитоксина. Из 300 испытанных лошадей только у пяти оказалось более 0,5 *AE* в *куб. см* до иммунизации. Все 5 сывороток обладали значительным *Avidität'ом* по отношению к токсину. Эти животные, подвергнутые гипериммунизации дифтерийным токсином, отнюдь не давали сывороток с особенно высоким титром, как можно было этого ожидать на основании данных некоторых исследователей за эти последние годы, из которых вытекает, что животные, уже имеющие антитоксин в крови реагируют особенно хорошо на введение специфического антигена. Значит, вовсе нет прямой связи между содержанием антитоксина в крови свежей лошади и титром, получаемым в результате гипериммунизации. По поводу *Avidität'a* антитоксина, естественно или произвольно образующегося в крови животных, интересно припомнить опыты Kraus'a об *Avidität'e* антитоксинов по отношению к яду некоторых холероподобных вибрионов (напр. *vibro Nasik*). Kraus сообщил, что сыворотка неиммунизированных животных часто обладает способностью нейтрализовать яд упомянутых микробов. Только это действие сыворотки происходит не моментально; требуется всегда некоторое время контакта с токсином для осуществления нейтрализации. После иммунизации лошадей упомянутыми ядами, *Avidität* (но не всегда титр) „естественных" антитоксинов значительно повышался и сыворотка приобретала способность нейтрализовать токсин немедленно *in vitro*. Однако, этот *Avidität* иммунных сывороток падал при хранении сывороток. По отношению к противодифтерийной сыворотке мы не могли констатировать падения *Avidität'a*, проходящего под влиянием длительного хранения сывороток.

Что касается сывороток с очень слабым *Avidität'ом*, то, на основании наших опытов, мы считаем, что они получаются от животных плохо продуцирующих антитоксин. Действительно, редко можно найти сыворотку с очень слабым *Avidität'ом*, дающую титр выше 200 *A.E.* в *куб. см*.

Таким образом, вопрос об *Avidität'e* дифтерийного антитоксина должен считаться окончательно разрешенным. Наши исследо-

вания с несомненностью доказывают, что антитоксин, полученный от различных индивидуумов, обладает неодинаковым *Avidität'ом* по отношению к токсину. Кроме того, и мы это подчеркнем, метод Ehrlich'a не может служить достаточным критерием для определения терапевтической ценности сывороток. Чтобы получить точные данные на этот счет, необходимо прибегать к испытаниям на кроликах внутривенным путем.

Пользуясь этим последним методом, можно разделить различные сыворотки по их *Avidität'y* на три категории:

1) сыворотки с очень энергичным *Avidität'ом.*
2) „ „ средним „
3) „ „ слабым „

На такие группы разбиваем мы все сыворотки, изготовляющиеся в Серотерапевтическом Институте в Копенгагене. Первая группа предназначается исключительно для больных с тяжелой формой дифтерии (для внутривенного введения). Вторая употребляется для лечения случаев менее тяжелых, а сыворотки третьей категории совсем не применяются.

Такое деление сывороток, произведенное предварительно в лаборатории, представляет для клиницистов много преимуществ.

Необходимо сказать несколько слов о важности проблемы *Avidität'a* для клиники. Сравнивая дозы сывороток, применявшихся с лечебной целью против дифтерии в прежние годы с применяемыми теперь, мы видим, что количество антитоксических единиц в наше время доходит иногда до огромных цифр (500.000 *AE*). И надо удивляться, как раньше несколько тысяч единиц, обычно вводившихся подкожно, способны были давать блестящий эффект. Но это легко объясняется тем фактом, что прежде иммунизация применялась с целью воспрепятствовать поступлению токсина из токсического очага в кровообращение. Для этой цели количество антитоксина, соответствующее содержанию 1 *AE* в *куб. см* крови, является вполне достаточным. Для того, чтобы кровь обладала таким содержанием антитоксина, нужно впрыснуть в мышечную ткань 100—300 *A.E.* на килограмм веса тела (напр. 2.500—7.500 *A.E.* ребенку весом в 25 кило). Эта доза приблизительно соответствует терапевтическим дозам, применявшимся 30 лет тому назад.

Но если речь идет об уничтожении токсина, уже прочно фиксировавшегося в клетках организма, нужно пользоваться гораздо большими дозами. Опыты Domitz'a показали, что чем более длительный промежуток времени проходит между моментом инъекции токсина и моментом введения антитоксина, тем большая доза его потребуется для спасения подвергшегося интоксикации животного.

Опираясь на эти данные, некоторые клиницисты, и между ними проф. Bie (главный врач *Blegdamshospital* в Копенгагене) начали применять все большие и большие количества антитоксических единиц для лечения дифтерии, форма которой за последние годы становится все злокачественнее (напр., в Германии и Дании). Что касается способа применения противодифтерийной сыворотки, то здесь уместно указать, что подкожная инъекция мало эффективна, потому что содержание антитоксина в крови достигает ма-

ксимума только через три дня. Внутримышечное впрыскивание имеет больше преимуществ, т. к. здесь всасывание происходит гораздо быстрее. Для достижения немедленного действия нужно вводить антитоксин непосредственно в кровь. Последнему способу должно быть отдано предпочтение.

Говоря о концентрации антитоксина в крови, наступающей после инъекции противодифтерийной сыворотки, необходимо, конечно, принимать во внимание вес больного. Проверяя ряд больных различного возраста (2—37 лет) и разного веса (11—63 кило), мы пришли к заключению, что в среднем на 1 килограмм веса следует вводить внутривенно 72 *A.E.* из расчета, чтобы каждый к. с. крови содержал 1 *A.E.*, или же, в круглых цифрах, нужная концентрация вполне достигается при впрыскивании 100 *A.E.* на килограмм веса.

Какие же дозы следует применять в тяжелых случаях дифтерии? Само собой разумеется, что дать точные указания не представляется возможным. Скажем только, что очень хорошо ввести больному внутривенно такое количество антитоксина и так скоро это сделать, как только позволяют обстоятельства.

По нашим данным все то, чего можно достигнуть в целях дезинтоксикации больного путем нейтрализации уже фиксировавшегося токсина, достигается при первом же введении антитоксина. Повторное введение его имеет задачей, главным образом, воспрепятствовать дальнейшему поступлению токсина в кровеносное русло, иначе говоря, это введение преследует профилактические цели. Поэтому следовало бы рекомендовать, независимо от внутривенозного введения, впрыскивать одновременно и некоторое количество сыворотки в мышечную ткань. Такой метод применения сыворотки более действителен, менее мучителен для больного и не так дорог, как повторные инъекции в течение нескольких дней подряд.

На основании данных *Blegdamshospital*'я в Копенгагене не следует придти к заключению, что сывороточные явления от применения больших доз сыворотки не становятся ни чаще, ни тяжелее. Но нам кажется нецелесообразным пользоваться этим устарелым способом применения сывороток, при котором и сейчас продолжают вводить подкожно или внутривенно огромные дозы антитоксина, ибо, если с самого начала введено количество, вполне достаточное для нейтрализации всего токсина, могущего быть нейтрализованным, то возможное уменьшение концентрации антитоксина в крови в течение следующих дней уже не имеет значения. В крови всегда остается достаточное количество антитоксина, чтобы иммунизировать организм.

Когда речь идет о получении максимальной концентрации антитоксина в крови, при условии однократного введения сыворотки, то, конечно, весьма существенно прежде всего пользоваться сывороткой с очень высоким антитоксическим титром. Благодря усовершенствованным способам иммунизации и новым методам очистки сывороток, в настоящее время представляется возможным получать сыворотки с содержанием 20.000—40.000 *A.E.* в *куб. см.* Но в то же

время необходимо, чтобы эти сыворотки содержали очень авидный антитоксин. Ибо, само собой разумеется, что сыворотка с богатым содержанием антитоксина, но со слабой авидностью, вряд ли даст хороший эффект. Значит для концентрации необходимо пользоваться такими методами, которые сохраняют *Avidität* антитоксина полностью. Чтобы в этом убедиться, следует прибегнуть к только что описанному нами методу титрования, а именно: введению опытным животным свежеприготовленной смеси токсин-антитоксина и такой же смеси, только выдержанной в термостате в течение 24 часов. При сравнении результатов такого титрования получаются точные представления об *Avidität'e* антитоксина. Несмотря на всю злокачественность свирепствовавшей в Дании за последние годы дифтерии, смертность была низкой и достигала 2%. Правда, в очень тяжелых случаях приходилось применять до 700.000 *A.E.* на одного больного.

Таким образом, в настоящее время мы стоим перед новой проблемой, касающейся способа определения лечебного действия противодифтерийной сыворотки. Было бы, конечно, весьма удобным, если бы можно было ограничиться титрованием антитоксина по способу флокуляции, рассматривая скорость флокуляции сыворотки с токсином, как показатель ее *Avidität'a* по отношению к последнему. Во многих случаях, когда речь идет о свежей сыворотке, обе величины *Kf* и *Kn* совпадают друг с другом, но что касается сывороток, подвергшихся каким бы то ни было изменениям (сыворотки долго стоявшие или очищенные), то их способность к флокуляции может колебаться, в то время, как *Avidität* сывороток остается неизменным. В таких случаях следует прибегать к титрованию на кроликах.

Подбор сывороток с богатым содержанием антитоксина, одновременно обладающих энергичным *Avidität'ом* по отношению к токсину — согласно принципам, только что нами изложенным, — представляет собою, по нашему мнению, действительный прогресс в противодифтерийной серотерапии.

ЛИТЕРАТУРА.

Barikine, Zeitschr. f. Immunitätsforsf., Bd. 15, S. 329, 1912. Barikine u. Friese, W. Zeitschr. Immunitätsf., Bd. 45, S. 2, 97, 1925. Berghaus, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 48, S. 450, 1908, ebenda. Bd. 49, S. 287, 1909 ebenda, Bd. 50, 1909. Brüstlein, Arb. a. d. Inst. f. Erforsch. d. Inf.-Krankh. Bern, Bd. 3, S. 22, 1909. Cruveilhier, Ann. l'Inst. Pasteur. 1904--05. Dönitz, Arch. intern. de Pharmac, T. 5. 1899. Ehrlich, Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1898. Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr., No. 35-37. 1903. 3Glenny and Okell, Journ. of Pathol., Vol. 27, p. 187, 1924. Glenny Okell u. Wallace, ibid., Vol. 28, p. 317. 1925 Glenny and Okell u. Pope, Waddington u. Wallace, ibid., Vol. 28, p. 463, 1925. u. Schlossberger, Med. Klin., Jahrg. l. 1919. Kolle, Joseph u. Schlossberger, Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie. Bd. 8, S. 16, 1919. Kolle, ebenda, Bd. 13, 1921. Kraus, Centralbl. f. Bakt. Bd. 34, 1903. Kraus u. Doerr, Wiener klin. Wochenschr., 1905. Kraus u. Pribram, Zentralbl. f. Bakt., 1906. Kraus u. Doerr, Zeitschr. f. Hyg., 1906. Kraus u. Russ, Zentralbl. f. Bakt., 1907. Kraus Schlusssätze zum Ref. am XIV. intern. h. Kongr. 1907 (über die Methode der Serumprüfung). Kraus u. Doerr, Deutsche med. Wochenschr., 1908. Kraus u. Schwoner. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 47, p. 124, 1908. Kraus, Wiener klin. Wochenschr.,

No. 28, 1908. Kraus u. Schwoner, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 2, S. 273, 1909. Kraus u. Amiradzibi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 1910. Kraus Graff und Menschikoff, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 61, 1911. Kraus u. Bächer Deutsche med. Wochenschr., Bd. 23, S. 1081, 1913. Kraus u. Bächer, Wiener klin. Wochenschr. No. 41, 1928. Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1900; Kraus, und Levaditis Handb., Bd. 2, 1909. Madsen Journ. of. State Medicine, Vol. 31, 1923. Martin, Compt. rend. Soc. de Biol. T. 17, 1903. Martin, Prevot et Loiseau, Compt. rend. soc. de Biol., T. 39, p. 56, 1910. Marx, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901. Morgenroth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 1904. Morgenroth und Ascher, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 59, 1911. Neufeld und Händel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 38, S. 219, 1912. Ramon, Compt. Rend. Soc. de Biol., T. 86, p. 661, 711, 813. 1922; T. 88, p. 167. 1923; T. 93, p. 506. 1926. Compt. Rend, Acad. des Sciences. T. 167, p. 267. 1923; T. 179, p. 422. 1924; Ann. Pasteur, T. 37. p. 1001, 1923; T. 38, p. 1, 1924; T. 39, p. 1. 1925; T. 40, p. 1, 1926. Roux. Berichte d. X. internat. Hyg.-Kongr., Paris. 1900. Schmidt, H., und Scholz. W., Arch. f. Hyg., Bd. 95, S. 308, 339, 1925. Steinhard and Banzhof. Proc. of Soc. f. exp. Biol. med., Vol. 5, 1907. Steinhard and Banzhof, Journ. of Inf. Dis., Vol. 5. p. 203. 1908.

Из Бактер. Ин. им. Пастера. Ленинград.

Опыт разрешения некоторых проблем дифтерийного бациллоношения.

Предварительное сообщение.

П. Маслаковец, Л. Будаков, Н. Романенко.

Проблемы дифтерии и в частности дифтерийного боацилло-носительства в виду наростания эпидемической волны в Союзе являются чрезвычайно актуальными и в высшей степени важными, вот почему Эпидемиологический Отдел Ленинградского Бактериологического Института им. Пастера поставил себе целью хотя бы отчасти подойти к разрешению некоторых из них.

Несмотря на то, что разработка этих проблем далеко не закончена, мы все же решаемся сделать о ней предварительное сообщение с целью заострить на этих вопросах внимание товарищей и, быть может, втянуть их в круг этих работ, так как работа эта не под силу одному Институту и может быть проделана лишь коллективным трудом целого ряда Институтов.

До последнего времени вопрос о причинах появления антитоксина в крови дифтерийных бациллоносителей остается неясным. Friedberger в своем докладе на последнем съезде микробиологов в Москве высказался по этому вопросу в том смысле, что это явление наследственно-биологического порядка и, что в известном возврасте антитоксин появляется даже у лиц, не бывших бациллоносителями.

Считая, что в организме может появиться антитоксин только под влиянием токсина, мы начали искать при бациллоношении токсин в субстрате входных ворот т. е. в смывах полости зева. Для этого мы пульверизируем зев небольшим количеством (5—7 *к см*) боратно-буферного раствора, собирая этот смыв в колбочку, и затем испытываем его на содержание токсина, вводя внутрикожно морским свинкам, или применяя метод тканевых культур, разработанный в нашем Институте И. В. Гах, доказавшим, что ничтожное количество дифтерийного токсина угнетает или извращает рост тканевых культур.

Так как для опыта необходим материал вполне стерильный, смывы в течение 2—3 дней обрабатываются толуолом, как препаратом не изменяющим токсина и легко испаряющимся. Мы наливаем его слоем в 2—3 *см* и периодически встряхиваем. Обработка ведется при комнатной температуре. Лишь после бактериологического контроля эти смывы пускаются в опыт. В виду того, что сильно раз-

бавленные физиологическим раствором токсины быстро теряют токсичность, мы производили смывы боратно-буферным раствором, в котором, как известно, токсин сохраняется довольно легко. Опыт с тканевыми культурами ставился непосредственно после обработки смыва толуолом, для опыта же на свинках такой обработанный смыв предварительно высушивается в эксикаторе и после растворения в 0,2 *кс* дистиллированной воды вводится внутрикожно.

Эти опыты показали, что слюны небациллоносителей не дают наркоза при внутрикожном введении морским свинкам. Боратно-буферный раствор дает на другой день после введения небольшой инфильтрат в месте укола и незначительную красноту, при чем явления эти через 3—4 дня исчезают бесследно. За показатель наличия токсина в слюнах мы принимали только ясно выраженный некроз в месте введения смыва и отсутствие его в контроле (тот же смыв, но с прибавлением антидифтерийной сыворотки). Для того, чтобы исключить возможность разрушения токсина ферментами слюны, было поставлено большое количество контролей из смывов зева лиц свободных от бациллоношения, к которым прибавлялось 1/80 или 1/100 *DLM* дифтерийного токсина, после чего смесь эта ставилась в термостат при 37°С и через 3 суток испытывалась, давая всегда некроз на месте введения.

За недостатком места протоколы всех опытов не приводятся, некоторые данные из них приводятся в общей таблице.

Итак из целого ряда исследованных смывов как бациллоносителей, так и лиц свободных от бациллоношения выяснилось, что в большинстве смывов у бациллоносителей имеется токсин, нейтрализующийся антитоксином; в 3 случаях, когда в смывах лиц казалось бы свободных от бациллоношения был обнаружен токсин, при дальнейшем тщательном обследовании была выделена из слизи носа культура дифтирейной палочки, так как и эти лица оказались бациллоносителями.

Раз в содержимом полости зева имеется токсин, то как бы ни было мало его количество, все же постоянно всасываясь слизистой и проникая в организм, он именно и вызывает появление антитоксина в крови бациллоносителей. Эти находки токсина показывают, что содержимое полости зева может служить субстратом для токсино-образования при попадании дифтерийной палочки в зев.

Из целого ряда работ Д. А. Энтина и сотрудников, вышедших из стоматологической клиники Воен. Мед. Акад. видно, что собранная натощак у разных лиц слюна чрезвычайно колеблется в своих физико-химических свойствах. В статье Д. А. Энтина „К физико-химич. теории кариеса" мы находим следующие данные амплитуды колебании: Уд. Вес 1,0016 — 1,0104; P_H —5,35—8,29; Р. 7 — 24 мг., Са 5 — 33 мг., К. 15 — 14,5 мг., Rs 3 — 29 мг.; вязкость 0,26 — 3,75; электропроводность 1,81 — 6,20 10^{-6}.

Эти данные, показывающие громадное разнообразие хотя бы в содержании солей и P_H уже априорно должны говорить за то, что тоскинообразование у разных лиц при разнообразном субстрате входных ворот должно быть различно. С целью проверки мы сделали смывы зева физиологическим раствором у целого ряда лиц

Табл. № 1.

Порядковый № списка лиц, подвергнутых испытанию	Рост тканевых культур		Внутрикожная проба по Römer'y	
	Смыв зева боратно-буферным раствором + экстракт + плазма	Смыв зева боратно-буф. раствором + экстракт + плазмы + антидифт. сыворотка	Боратно-буферный смыв зева, высушен. и растворенный в 0,2 куб. см. дистиллир. воды	Тоже + антидифтерийная сыворотка
№ 25. К. Бациллоноситель.	Роста нет.	Рост хороший	Некроз	Небольшой инфильтрат
№ 37. В. Бациллоноситель скарлатинозн. реконвалесцент.	Слабый рост	Пышный рост	Некроз	Краснота в месте укола
№ 55. Л. Бациллоноситель.	Ясная задержка роста.	Рост хороший	Некроз	Гладко
№ 56. Е. Бациллоноситель.	Задержка роста	Рост хороший	Не ставился	Небольшой инфильтрат
№ 54. Х. Бациллоноситель.	Роста нет	Рост хороший	Не ставился	Не ставился
№ 66. П. Бациллоноситель.	Задержка роста	Рост хороший	Не ставился	Не ставился
№ 42. Р. Бациллоноситель.	Задержка роста	Рост хороший	Не ставился	Не ставился
№ 41. К. Дифтерийные палочки не найдены.	Рост хороший	Рост хороший	Небольшой инфильтрат	Краснота
№ 52. У. не найдены.	Рост хороший	Рост хороший	Небольшая краснота и инфильтрат в месте укола.	Незначительный инфильтрат в месте укола
№ 44 Ф. не найдены.	Рост хороший	Рост хороший	Не ставился	Не ставился
№ 44. Ф. с добавлением 0,001 *D. L. M.* дифтерийного токсина.	Роста нет	Рост хороший	Некроз	Небольшая краснота и инфильтрат в месте укола
Боратно-буферный раствор.	Рост хороший	Рост хороший	Небольшая краснота и инфильтрат	Краснота в месте укола

В последнее время мы в нашей работе пользуемся методом тканевых культур.

и после соответственной обработки толуолом и бактериологического контроля засеяли их одним и тем же предварительно проверенным заведомо токсигенным штаммом дифтерийной культуры. Выдержав эти посевы в термостате при 37° С в течение пяти дней, обработали обычным методом, испытали их токсичность на голубях и методом тканевых культур. При этом оказалось, что одно и то же количество 0,1 к. с. смывов, полученное от разных лиц, введенное внутримышечно голубям приблизительно одинакового веса, давало смерть голубей в неодинаковые сроки: на 5, 7, 8, 19 и даже 30 дней. Часть голубей только переболевала, падала в весе, но оставалась в живых; некоторые все время оставались без всяких видимых расстройств.

Испытание этих посевов методом тканевых культур дало анологичную картину: одни вызывали ясное торможение роста, другие только частично задерживали рост, некоторые же совершенно не влияли на рост тканей.

Протокол № 202. Голубь № 2. 8/X — 29 года. M. *pectoralis* содержит на месте введения желтоватый большой некроз. В брюшной полости серозной экссудат; в печени — поверхностные некрозы желтоватого цвета; надпочечник — отечный. Гистологически: на месте инъекции большой некроз поперечно-полосатых мышц с обильным, жировым отложением в клетках окружающей грануляционной ткани. Среди мертвых мышц масса распадающихся лейкоцитов. Л гкое — единичные жиросодержащие элементы. Селезенка — единичные, ретикулярные клетки с липоидами. Почка — мельчайшие ожиревшие включения в единичных эпителиальных и интерстициальных элементах. Печень — очаговое мелкокапельное ожирение печеночных и Купферовских клеток Надпочечник — большие извитые тяжи эпителиальных клеток с липоидными включениями чередуютея с такими же тяжами без липоидов.

Протоколы паталого-гистологичечких исследований, павших во время опыта голубей, произведенные Ф. Ф. Сысоевым, не оставляют никаких сомнений в том, что все голуби пали от дифтерийной интоксикации.

Итак мы имеем целую гамму токсинообразования в различных смывах, очевидно в зависимости от физико-хим. свойства данных субстратов.

Этот факт с нашей точки зрения чрезвычайно важен, так как он не может не играть роли в причинах, обусловливающих ту или другую степень восприимчивости организма к дифтерийной инфекции. Мы знаем, что, как правило, наши зарегистрированные бациллоносители не заболевают дифтерией; мы знаем, что громадное большинство детей при первой встрече с дифтерийной палочкой, не имея антитоксического иммунитета, не заболевают, а наоборот приобретают его. Реакция Schick'a в годовалом возрасте в среднем дает 80% положительных результатов, в то время как в возрасте 10 лет она дает всего около 40 — 45% таковых, следовательно 35 — 40% всех детей, в течение 10 лет, впервые встретившись с дифтерийной палочкой, не имея антитоксического иммунитета, не заболев, приобретают его, благодаря лишь тому, что в субстрате их полости зева вырабатывался токсин.

Если считать что клиническая картина дифтерии начинается лишь с момента проникновения дифтерийной палочки в слизистую

входных ворот и с момента выработки достаточного количества токсина, всасывающегося из места проникновения вируса и обусловливающего как местную, так и общую картину болезни, то причину заболевания при инфекции необходимо искать в тех факторах, которые обусловливают проникновение вируса в слизистую.

Слизистая является ничем иным, как полупроницаемой мембраной, а следовательно проницаемость ее обусловлена законами, регулирующими явления осмоса и адсорбции. Присутствие в системах полупроницаемых оболочек создает условия для очень сложных и разнообразных явлений. Подобные оболочки при соприкосновении с растворами белков и электролитов, благодаря неодинаковой адсорбции ионов и неодинаковой проницаемости для них, приобретают электрический заряд. Таким образом на оболочке возникает мембранный или адсорбционный потенциал. Величина заряда и его знак обуславливают направление тока жидкости: в одних случаях жидкость через мембрану движется в сторону наибольшего осмотического давления, в других наоборот — перемещение идет от более концентрированного раствора к менее концентрированному. Так как направление движения, не обладающего активной подвижностью микроба, зависит от тока жидкости, то и проникновение микроба в слизистую, возможно, зависит от того или другого физико-химического состояния субстрата, покрывающего слизистую и сообщающего ей определенный потенциал и в то же время влияющего на потенциал микроба.

Все те факторы, которые могут изменить направление тока жидкости и проницаемость слизистой, могут служить причиной проникновения вируса в слизистую, что и приведет к заболеванию. Одним из таких факторов, кроме определенного физико-химического состояния слюны, с нашей точки зрения может являться и токсин. Согласно указаниям Блюменау, применявшего у детей с целью иммунизации тампонаду полости носа ватным тампоном пропитанным токсином, на слизистой носа образуется долго не исчезающая серая пленка, которая и является видимым выражением патологического изменения слизистой. Следовательно токсин, вредно действуя на слизистую, патологически изменяя ее, может служить причиной проникновения вируса в слизистую. В этом нас убеждает тот факт, что применение антитоксической сыворотки при клинической форме дифтерии, нейтрализуя токсин на месте его образования, ведет к быстрому исчезновению дифтерийной палочки из ткани, т. е. к ликвидации процесса.

Степень изменения слизистой зависит от концентрации токсина, что видно из той же работы Блюменау, которому удавалось при тампонации разведенным токсином избегать появления пленок, т. е. видимого патологического изменения слизистой.

Нами с несомненностью доказано, что в смывах полости зева различных лиц при засеве одной и той же культурой дифтерийной палочки интенсивность токсинообразования различна. Если токсин действительно является одним из факторов способствующих проникновению вируса в слизистую и если степень патологического изменения слизистой стоит в зависимости от концентрации омы-

вающего ее токсина, то возможно построить следующую гипотезу. Если субстрат полости зева в силу своего физико-химического состояния не пригоден для продуцирования токсина и не является в то же время фактором изменяющим осмотрические условия слизистой, то мы будем иметь бациллоношение не сопровождающееся заболеванием и не сопровождающееся появлением антитоксина в крови; если субстрат по своему физико-химическому состоянию таков, что на нем продукция токсина незначительна и не ведет к патологическому изменению слизистой, то мы будем иметь бациллоношение не сопровождающееся заболеванием, но, благодаря присутствию токсина, сопровождающееся появлением антитоксина в крови; если мы имеем субстрат по своему физико-химическому состоянию пригодный для обильного продуцирования токсина, обусловливающего патологическое изменение слизистой, то мы будем иметь проникновение вируса в слизистую и клиническое заболевание дифтерией.

Конечно, чтобы доказать правильность нашей гипотезы, прежде всего нужно доказать, что субстрат в полости зева заболевающих дифтерией является именно тем субстратом, на котором возможно энергичное токсинообразование и наоборот — доказать, что на субстрате полости зева бациллоносителей токсинообразование или совсем не происходит или если и происходит, то весьма незначительно. Это и является дальнейшей нашей задачей.

В процессе нашей работы нами было обнаружено, что некоторые смывы при посеве на них заведомо дифтерийной палочки изменяют ее биологические свойства. В одном случае мы имели смыв, на котором 2 штамма давали пышный рост, в то время, как третий штамм при неоднократных засевах роста не давал.

Некоторые смывы при посеве на них дифтерийной культуры быстро вели ее к диссоциации. Все это факты, мимо которых пройти нельзя, на них должно быть обращено внимание, так как в расшифровании их лежит залог разрешения многих актуальных вопросов до сих пор для нас неясных.

Все изложенные факты приводят нас к выводу, что наши методы определения патогенности (вирулентность и токсигенность), выделенных у бациллоносителей штаммов, не дают нам право делать заключение о той или другой способности данного штамма вызывать заболевание у окружающих бациллоносителя, т. к. признак патогенности вируса—проникать в ткань и вырабатывать токсин—зависит от физико-химического состояния субстрата лица, в зев которого попадет вирус.

При тщательном наблюдении в ряде семей, где были случаи заболевания дифтерией, нам ни разу не удалось уловить предварительное бациллоношение при повторном заболевании в семье. В ряде случаев возврата в семью из больниц скарлатинозных реконвалесцентов—дифтерийных бациллоносителей,—заболевания в этих семьях происходили весьма быстро.

Так, например больной К. заболел дифтерией на 6-ой день после выписки из больницы своей сестры, перенесшей скарлатину и бывшей носительницей дифтерийной палочки; больной Ю. на 4-й день после выписки брата; больной Е.—

на 3-й день; больной Я. — на 3-й день; больной П. — на 5-й день; больной К. — на 5 день; больной Т. — на 4 день и т. д.

Если считать, что передача бациллоношения может происходить не тотчас же по возвращении из больницы, то этот срок во многих случаях должен быть еще короче. Все эти факты заставляют нас придти к выводу, что лица, имеющие условия для заболевания, при встрече с дифтерийной палочкой заболевают чрезвычайно быстро и с весьма коротким инкубационным периодом. В семьях, где имелось заболевание дифтерией, обычно внушают тревогу дети с положительной реакцией Schick'a, при обнаружении бациллоношения; часто им с профилактической целью вводится антидифтерийная сыворотка. По нашему же мнению в этих семьях больше тревоги должны внушать дети с положительной реакцией Schick'a, не являющиеся в настоящее время бациллоносителями, так как неизвестно, как они будут реагировать при возможной встрече с дифтерийной палочкой.

В настоящее время мы считаем, что бациллоношение для бациллоносителей — благо: как правило, не заболевая, они приобретают иммунитет; бациллоношение для общества также благо: вызывая иммунитет у населения, бациллоношение является главным фактором уменьшения горючего материала, которое в свою очередь ведет к самопроизвольному угасанию эпидемии. В то же время бациллоношение есть и общественное зло, так как является источником заражения окружающих.

До последнего времени борьба с дифтерийной эпидемией и вообще с эпидемией велась главным образом путем дезинфекции и изоляции, т.-е. путем уничтожения вируса в окружении больного и путем изоляции источника инфекции, т.-е. самого больного. Так как здоровый бациллоноситель так же является источником инфекции окружающих, то стоя на совершенно правильной точке зрения, что источник инфекции должен быть изолирован, мы в борьбе с инфекцией должны изолировать всякого здорового бациллоносителя. Казалось бы совершенно правильная, логически верная мысль, к сожалению, жизнью приведена к абсурду.

Бациллоношение во время дифтерийной эпидемии чрезвычайно широко распространено (в Ленинграде в настоящее время до 100000 бациллоносителей), изолировать всех здоровых бациллоносителей, как по экономическим, так и по другим соображениям нет никакой возможности.

Единственный рациональный способ борьбы — это сделать невосприимчивым организм окружающих бациллоносителя, т.-е. применить профилактическую иммунизацию восприимчивого населения.

Для отбора восприимчивых пользуются реакцией Schick'a, подвергая иммунизации детей с положительной реакцией.

Но ведь мы знаем, что громадный процент из них и без иммунизации при встрече с вирусом не заболеет, следовательно, реакция Schick'a, давая вполне надежные результаты для суждении о наличии или отсутствии антитоксина в крови, далеко еще не разрешает вопроса о восприимчивости данного лица к заболеванию

дифтерией и, следовательно значительная часть детей искусственно иммунизируется без всяких к тому оснований.

Правда, в настоящее время другого выхода нет, другого метода отбора и профилактики мы не имеем и должны им пользоваться, но это не значит, что мы не должны искать других путей.

Быть может, расшифровав то химическое состояние субстрата входных ворот, которое наиболее подходит для токсинообразования и наиболее способно влиять на проникновение микробов в ткани, мы приблизимся к решению проблемы отбора восприимчивых детей и к рациональной постановке профилактики путем изменения физико-химических свойств субстрата входных ворот.

К разрешению этих проблем мы и призываем товарищей и убеждены, что совместным трудом многое в этих проблемах разрешить возможно.

Заканчивая свое предварительное сообщение, мы считаем необходимым принести свою благодарность И. В. Гаху за его постоянную консультацию при использовании его метода выявления токсина путем тканевых культур.

Из Эпидемиологического отдела 1-го Украинского Сан. Бакт. Института. — Харьков.

Аутолизат-преципитиновая реакция при брюшном тифе.

Л. Н. Оберучева (Харьков).

Учение о брюшном тифе является в ряду других инфекционных заболеваний достаточно разработанным, как в клиническом и паталого-анатомическом, так и бактериологическом отношении, и в настоящее время исследователь располагает различными методами диагностики данного заболевания.

Сюда относятся метод гемокультур, серологическая реакция Widal'я, Фишера и другие, но все эти методы, чрезвычайно ценные для клинициста, мало удовлетворяют эпидемиолога, так как, констатируя с их помощью заболевание брюшным тифом, мы не получаем никакнх указаний на присутствие тифозных палочек в кишечнике здоровых людей, т. е. на бациллоношение.

До последнего времени единственным методом в деле обнаружения бациллоносителей является посев *faeces*, и выделение из них чистой культуры Eberth'овской палочки, но так как, говоря словами Widal'я *„la recherche des bacilles dans les matières fécales constitue un procédé toujours délicat, long et qui ne fournit pas dans la majorité des cas des résultats en rapport avec les difficultés techniques qu'il présente“*, то все это заставляет искать более удобного способа выявления *Bacillenträger'ов*. К числу таких попыток надо отнести кожную реакцию Kendrich'а; реакцию, предложенную у нас в Союзе Глуховым, а также предложенную в последние годы американскими авторами Laird'ом, Cenover'ом и Butts'ом серологическую реакцию, названную ими аутолизатно-преципитиновой.

Авторы исходили из того, что выделение чистых культур из *faeces* больного часто дает отрицательный результат (по их статистике, исследования испражнений заведомо тифозных только в 25% являются положительными). Причины неудач они видят, во-первых, в том, что в посевном материале часто бывает настолько мало бактерий, что они не попадают в ту незначительную порцию, которой засеваются чашки Petri и, во-вторых, в том, что главная масса тифозных палочек, наполняющих тонкие кишки, проходя через кишечный тракт, заглушается кишечной палочкой и подвергается мутации и аутолизу.

Поэтому эти авторы выдвигают задачу определить наличие аутолизата тифозных палочек в выделениях больных с помощью специфической сыворотки.

Так как тифозные палочки появляются в выделениях больных не с самого начала заболевания, то эта реакция не может служить целям ранней диагностики, но зато она должна оказать неоценимые услуги эпидемиологу в деле обнаружения бациллоносителей, так как присутствие ее указывает на наличие в кишечнике исследуемого субъекта тифозных палочек, причем даже в тех случаях, когда количество их настолько невелико, что не улавливается методом обычного посева.

Для производства реакции необходима преципитирующая сыворотка, которая добывается путем иммунизации кролика или взвесью живых бактерий или же убитых. Агглютинационный титр сыворотки при иммунизации живыми бактериями

должен быть не ниже 1:1000; при иммунизации убитыми бактериями не ниже 1:6000.

Техника самой реакции сводится к следующему: 2,0 *faeces* эмульгируют в 20,0 физиологического раствора и оставляют в термостате для получения аутолизата. Затем верхний слой, слитый с осадка, центрофугируется в течении 30′. Верхний слой сливается в другую пробирку, встряхивается с 0,5 инфузорной земли и фильтруется до полной прозрачности. Затем 1 *куб. см* фильтрата смешивается с 1 *куб. см* сыворотки. После часового стояния при комнатной t°, пробы выставляются на ночь в ледник, а на следующее утро, в течение последующих 4 — 5 часов, производят наблюдения. В случаях тифозных испражнений в пробирках получается муть, тогда как в контрольных жидкость остается прозрачной.

Авторы проделывали реакцию с пробами испражнений и мочи, в которые вносились взвеси суточных культур следующих микроорганизмов: *Bac. typhi, paratyphi A и B, coli, paracoli, Morgani, Bac dysent. Shiga и 5 родов Bac. dysenterica Flexneri (V. W. X. Y. Z.)* и получили положительный результат только в случаях тифа и паратифа. Затем, исследуя *faeces* 9 больных, 5 выздоравливающих. 2 носителей и 10 здоровых лиц, авторы получили у больных положительную реакцию в 100%, хотя бактериологическое исследование выделений дало положительный результат только в 6%. Что же касается выздоравливающих, то хотя исследование после 56 дня и дало 2 отрицательных случая, но тем не менее реакция была более чувствительна, чем посев.

Наши исследования относились к больным и выздоравливающим тифозного отделения V-й детской больницы.

Для аутолизатно-преципигиновой реакции и для контрольного выделения культур из испражнений мы пользовались пробами *faeces*, которые собирались в 8 часов утра, после самостоятельного испражнения больных, или после небольшой клизмы, прямо в стерильные эмалированные чашечки или же в чашки Petri, которые сейчас же забирались для обработки.

Прежде всего было приступлено к получению специфической преципитирующей сыворотки.

Для этого из музея живых культур был взят точно проверенный штамм Eberth'овской палочки. Из суточной агаровой культуры была приготовлена эмульсия, содержащая 500 *м* бактерий в 1 *куб. см* физиологического раствора. Разлитая в стерильные пробирки эмульсия в течение часа прогревалась при 59° С и, после проверки ее стерильности, полученная вакцина употреблялась для иммунизации самца кролика весом 2850,0 *грамм*.

Иммунизация производилась по следующей схеме.

1	день	впрыснуто	под кожу	500 *м*	бакт. тел. т. е.	1 *куб. см*	вакцины
2	„	„	„ „	500 „	„ „ „	1 *куб. см*	„
3	„	„	„ „	1.000 „	„ „ „	2 *куб. см*	„
4	„	„	„ „	1.000 „	„ „ „	2 *куб. см*	„
5	„	„	внутривенно	500 „	„ „ „	1 *куб. см*	„
6	„	„	„	1.000 „	„ „ „	2 *куб. см*	„
7	„	„	„	1.000 „	„ „ „	2 *куб. см*	„
8	„	„	„	1.000 „	„ „ „	2 *куб. см*	„
9	„	„	„	2.000 „	„ „ „	4 *куб. см*	„

Затем через 8 дней была взята кровь для испытания ее агглютинационного титра. Так как титр ее оказался 1:6.000, то на следующий день было приступлено к кровопусканию.

Одновременно разрабатывалась методика получения чистого, прозрачного фильтрата *faeces*.

Достать хорошую инфузорную землю даже в Харькове не удалось, поэтому были сделаны попытки заменить ее каким-либо другим реактивом. После нескольких проб нами был применен гидрат окиси аллюминия. Чтобы избежать опасности слишком сильного разбавления аутолизата, нами соответственно было уменьшено количество физиологического раствора для первичной эмульсии

В результате нами применялся следующий метод. 2,0 *faeces* растираются в ступке с 10 *куб. см* физиологического раствора до получения однородной эмульсии. Эмульсия сливается в широкие пробирки и оставляется в термостате до следующего дня, т. е. часов на 18. Затем верхний слой сливается в пробирки для центрофуги и центрофугируется 45′ при 3.000 оборотах для возможно полного осажденяя частиц, так как чем лучше произойдет это осаждение, тем скорее будет последующая фильтрация. После этого верхний слой сливается в новую пробирку с пробкой, к жидкости приливается до $^1/_3$ ее объема гидрат аллюминия, встряхивается несколько раз и фильтруется через смоченный бумажный фильтр. Первая фильтрация продолжается чрезвычайно долго, и первый фильтрат всегда бывает мутный, так что к нему приходится добавлять новые порции гидрата и фильтровать еще раз. Иногда фильтрацию приходится повторять 3 — 4 и даже 5 раз, добавляя реактив по каплям, пока не получится абсолютно прозрачная жидкость. Нами умышленно не производилось фильтрование через свечи или заграничную фильтровальную бумагу, так как цель была сделать эту реакцию возможно доступнее для широкого применения, что и было достигнуто путем употребления простой фильтровальной бумаги и аллюминиевой кашки, которые возможно достать при всех условиях. Даже электрическая центрофуга не является необходимой так как при применении простой ручной центрофуги возможно осаждение наиболее грубых частиц, а остальное удаляется фильтрованием, хотя, конечно, при подобных условиях процесс этот чрезвычайно удлиняется.

Полученный прозрачный фильтрат в количестве около 0,5 *куб. см*, налитый в агглютинационные пробирки, соединяется с равным объемом иммунной сыворотки. После часового пребывания в комнатной t° и 12-часового пребывания в леднике, производятся наблюдения.

Обычно уже через 2 — 3 часа начинает намечаться разница в содержимом пробирок. В тифозных пробах появляется диффузная муть, все более и более увеличивающаяся от стояния, в нетифозных пробах жидкость остается прозрачной или, в крайнем случае, появляются отдельные небольшие комочки, не мутящие при взбалтывании всей массы жидкости, а свободно плавающие в ней.

Каждому опыту сопутствовало 3 контрольных пробы: 1) сыворотка + физиологический раствор, 2) сыворотка + нормальные испражнения, 3) сыворотка + испражнения, зараженные заведомо тифозной культурой.

Аутолизатно - преципитиновая реакция была произведена у 23 детей, больных брюшным тифом, из них у 13 больных с еще повышенной t° и у 10 выздоравливающих, после исчезновения клинических симптомов, уже с нормальной t°.

Пробы больных все дали положительный результат, кроме двух. В одном случае это была инфекция паратифом *A*, что было доказано выделенной из крови культурой, а во втором случае реакция отрицатель ая на 16-й день болезни к 24 дню сменилась

положительной, так что, повидимому, в этом случае играло роль слишком раннее взятие пробы.

Что же касается выздоравливающих, то из 10 исследований 3 пробы были отрицательные; из них 2 были взяты после двукратного отрицательного исследования *faeces*, перед самой выпиской на 40-й день от начала заболевания, а последняя на 49-й день, причем клинические явления у ребенка давно исчезли, анализ *faeces* был дважды отрицательный и больной находился еще в изоляторе вследствие обнаружения у него в носу Löfler'овских палочек. Во всех остальных случаях, когда пробы отбирались между 30 и 40 днем, реакция была положительной, хотя бактериологическое исследование *faeces* уже давало негативные результаты. В одном случае чрезвычайно тяжелого, затяжного тифа с рецидивом, реакция оставалась положительной и на 67-й день.

Пробы, взятые у здоровых, которые ставились, как контрольные, никогда не давали положительных результатов.

Выводы.

1. Аутолизатно-преципитиновая реакция Laird'a, Cenover'a и Butts'a является чувствительным диагностическим методом, даже в тех случаях, когда обычное бактериологическое исследование *faeces* не дает положительных результатов.

2. Не являясь средством ранней диагностики, аутолизатно-преципитиновая реакция может служить целям обнаружения бациллоносителей.

3. Диагностическая ценность этой реакции еще усилится после того, как будет доказано, что при наличии в организме какой-либо иной инфекции аутолизатно-преципитиновая реакция всегда отрицательная. В этом направлении нами и ставятся опыты.

ЛИТЕРАТУРА.

1. W. M. Kendrich. Journ. of Pat. Bact. B. 26 № 4. 1923 г. Реферат. Врачебная Газета № 13 — 14, стр. 314. 1924 г. 2. Глухов. Моск. Медиц. Журнал № 10, стр. 11, 1925 г. 3. Глухов. Проф. Медиц. № 12, стр. 14, 1926 г. 4. S. Costa, L. Boger, et Sd. Giraud. Compt. rend. № 2, стр. 93, 1925. 5. Welch, Dehler, Havers. Journ. Americ. Medic. Association. 1925. 6. Laird Cenover et Butts. Americ. Journ. of Medic. Science vol. 165, p. 241 — 249 1923 г.

Из И-та „*Robert Koch*". — Берлин.

Возможно ли предотвратить анафилаксию у морских свинок, заражая их экспериментальным сыпным тифом.

R. Otto.

Согласно многочисленным клиническим наблюдениям, клинические формы астмы или какая-либо иная идиосинкразия исчезают в большей или меньшей степени после перенесенного острого инфекционного процесса. Так как по современному состоянию наших знаний, вряд ли можно сомневаться, что в отношении протекания реакции существует тесная связь между идиосинкразией и экспериментальной анафилаксией, то мною уже 5 лет тому назад были поставлены опыты на морских свинках, с целью исследовать влияние лихорадочных инфекционных процессов на течение экспериментальной анафилаксии у этих животных.

За это время Pasteur, Vallery-Radot, Giroud и André Hugo, основываясь на наблюдениях, что повышенная сверхчувствительность у человека может иногда исчезнуть под влиянием инфекции, попытались получить подобные же явления и в опытах над животными. (Compt. rend Soc. biol. 1929, Bd. 101. S. 804). Они сенсибилизировали кроликов двухкратной подкожной инъекцией лошадиной сыворотки и вызвали у этих животных за 2—5 дней до реинъекции лихорадочное заболевание интрамускулярным, или кожным (скарифицированная кожа) заражением бациллами краснухи свиней. Испытания на сверхчувствительность производились интравенозным введением 2 *куб см* лошадиной сыворотки в лихорадочном периоде и через 17 дней после последней инъекции сыворотки. У инфецированных кроликов были те же анафилактические явления, что и у контрольных. *Из этого следует, что у кроликов в период протекания экспериментальной инфекции проявление анафилактического шока не тормозится.*

Во второй серии опытов (там же стр. 806) авторы исследовали, не тормозится ли экспериментальной инфекцией сам процесс сенсибилизации. И эти опыты производились над кроликами, которые заражались в скарифицированную кожу бациллами краснухи свиней. Через 5 дней на высоте заболевания для сенсибилизации им была введена под кожу лошадиная сыворотка. При реинъекции через несколько недель лошадиная сыворотка вводилась также как и раньше, интравенозно. Все животные заболели в той же степени, как и контрольные. Таким образом, экспериментальная инфекция рожи свиней не препятствует и наступлению сенсибилизации кроликов.

Наши опыты над свинками протекали следующим образом:

I серия опытов. 16/II—1925. 3 морские свинки, весом около 300 г., были заражены интраперитонеально каждая 1 *куб. см.* эмульсии мозга 1:15 (разв. повар. солью) сыпнотифозной морской свинки (на 4-й день лихорадки). Эти животные

получили { № 53 в тот же день; № 58—25/II (1-ый день лихорадки); № 59—25/II (2-ой день лихорадки)

подкожно по 1,0 куб. см. лошадиной сыворотки $^1/_{100}$ (= 0,01).

Контроли (морские свинки №№ 49—52) в тот же день получили интраперитонеально по 1 *куб. см* эмульсии 1:15 нормального мозга. К эмульсии прибавлялось также и — 0,01 *куб. см* (в 1 *куб. см*) нормальной лошадиной сыворотки. Контроли получили:

13. III. свинка № 49 0,2 *куб. см.* норм. лош. сыв. iv. Результат: $2^1/_2$ (тип. смерть от шока).
13. III. „ № 50 0,1 „ „ „ „ „ „ Результат: заболела.
13. III. „ № 51 0,05 „ „ „ „ „ Результат: 0.
17. III. „ № 52 2,0 „ „ человеч. сывор. Результат 0

Опытные свинки получили:

13. III. свинка № 53 0,2 *куб. см.* норм. лош. сыв. iv. Результат: 4′ (тип. смерть от шока).
18. III. „ № 58 0,2 „ „ „ „ „ „ Результат: легко больна, выздоровела.
18. III. „ № 59 0,2 „ „ „ „ „ „ Результат: тяжело больна выздоровела.

II серия опытов. 21 марта 1925 г. 3 свинки, весом на круг около 300 г. заражены интраперитонеально 1 *куб. см* эмульсии мозга 1:15 (повар. соль) сыпнотифозной морской свинки № 70 (4-ый день лихорадки). Из них № 77—через 2 дня, № 78—через 5 дней и № 80—через 7 дней получили под кожу по 1 *куб. см* нормальной лошадиной сыворотки $^1/_{100}$. У всех трех животных с 9—12 до 19—20—22 дня был отчетливый подъем температуры (до 40,2—40,6° С).

Через несколько дней по окончании лихорадки (15, 17—20/VI) морские свинки получили интравенозно по 0,4 *куб. см* нормальной лошадиной сыворотки. В течение 4 минут все животные погибли от типичного анафилактического шока.

Таким образом, сенсибилизация как в лихорадочный период, так и в инкубационный, не могла уничтожить анафилактогенного действия лошадиной сыворотки.

В последнее время я еще повторил и дополнил эти опыты. Исследовалось еще и течение самого шока в лихорадочный период.

III серия опытов. Три морские свинки (№№ 827—829) получили подкожно 8.1.30 по 1,0 *куб. см* 1:15 разбавленной эмульсии мозга сыпнотифозной свинки. Затем впрыснуто:

св. № 827 1. II (3-й день лихорадки) 0,4 *куб. см* норм. лош. сыв. ip. Результат: смерть. 4′.
св. № 828 1. II (3-й „ „) 0,1 „ „ „ „ „ „ Результат: смерть. 5′.
св. № 829 5. II (7-й „ „) 0,2 „ „ „ „ „ „ Результат: смерть 4′.

Все животные погибли при явлениях типичного анафилактического шока. Наличие лихорадки таким образом не оказало никакого действия.

IV серия опытов. 11/I 30 еще 5 морских свинок (№№ 334—338) заражены описанным выше способом сыпнотифозным вирусом. Когда эти животные еще лихорадили, им было введено интраперитонеально по 1,0 *куб. см* нормальной лошадиной сыворотки $^1/_{100}$:

у свинки № 334 был 5-й день лихорадки и она лихорадила еще 5 дней
„ № 335 „ 3-й „ „ „ „ 3 дня
„ № 336 „ 3-й „ „ „ „ 4 дня
„ № 337 (употреблена для другой цели)
„ № 338 был второй день лихорадки и она лихорадила еще 6 дней

8/II 4 различные свинки получили интравенозно нормальной лошадиной сыворотки следующим образом:

св. № 334 0,4 *куб. см* норм. лош. сыв. iv. Результат: больна, выздоровела.
св. № 335 0,2 „ „ „ „ „ „ Результат: $4^1/_2{}'$. Все животные умерли от типичного анафилактического шока.
св. № 336 0,1 „ „ „ „ „ „ Результат: 3′.
св. № 338 0,05 „ „ „ „ „ „ Результат: 5′.

Таким образом при обработке лошадиной сывороткой и в самый лихорадочный период экспериментального сыпного тифа морских свинок наступает, как и в прежних опытах, сенсибилизация животных.

Резюмируя изложенное, мы можем установить, что экспериментальный сыпной тиф у морских свинок не препятствует ни сенсибилизации, ни проявлению анафилактического шока.

Применение специфических растворов антител для лечения лобарной пневмонии и значение различных типов пневмококка.

William H. Park (Нью-Йорк).

Лобарная пневмония настолько серьезное заболевание, что малейший успех в деле ее лечения имеет большое значение. Лечение лобарной пневмонии специфической сывороткой практикуется уже много лет. Первое время тип пневмококка, вызывавшего пневмонию, обычно не устанавливался. Но, после работ Colé, Dochez, Avery и др. стало очевидным практическое значение определения типа пневмококка. Оказалось, что против I типа пневмококка действительна только противопневмококковая сыворотка I типа. Это было тем более необходимо, что опыт показывал, что сыворотка одного типа содержит только небольшое количество групповых антител по отношению к другим типам. Определением типов пневмококка, не принадлежащих к I, II и III типам, по некоторым причинам, долгое время пренебрегали. Не делалось никаких серьезных попыток для получения специфических сывороток против этих типов и дальнейшего их испытания. С другой стороны — интересно наблюдение, что в сыворотке больных, страдающих лобарной пневмонией, появляются незадолго до или во время кризиса антитела, но только против типа, вызвавшего инфекцию. Эти антитела часто вырабатываются в значительном количестве. В таких случаях, как было отмечено, редко развивается септицемия. Известно, что при пневмонии, осложнившейся септицемией, ставится неблагоприятный прогноз. Предполагалось также, что септицемия, представляющая сама по себе серьезное осложнение, в то же время связана с отсутствием антител в крови. Вышеназванные авторы в работе, проведенной в Рокфеллеровском Институте в 1917 г., отмечают, что из 448 больных пневмонией пневмококк был обнаружен в крови у 136. Смертность среди этих последних равнялась 55,8%, между тем, как среди остальных 312 больных, у которых посев крови дал отрицательный результат, смертность равнялась только 8,3%. Наблюдения над больными с положительным посевом крови, произведенные за последние 3 года докторами Cecil u Balduin из *Bellevue Hospital* и докторами Bullova и Bosenblath с их ассистентами в *Harlem Hospital* дали аналогичный результат: высокую смертность в случаях, осложненных септицемией и низкую — в остальных случаях. Основания к очищению и кон-

центрированию противопневмококковых сывороток: многие врачи, признававшие лечебное действие сыворотки I типа в случаях лобарной пневмонии того же типа, сталкивались на деле с отрицательными явлениями и осложнениями сывороточного лечения. Наряду с ограничением, вытекавшим из знания только I типа сыворотки, другим неудобством употребления неконцентрированной сыворотки была необходимость пользоваться большими количествами лошадиной сыворотки для введения нужного количества единиц. Исходя из того, что только около одной четверти случаев заболеваний лобарной пневмонией вызваны I типом пневмококка и теоретически отвечало бы требованиям соответствующей типовой серотерапии, а также ввиду того, что лечение это очень часто вызывает сывороточную болезнь или ознобы, большинство клиницистов стало считать применение сыворотки недостаточно обоснованым. Хуже того: эта тенденция постоянно возрастала. Однако, некоторые из нас считали возможным улучшение качества сыворотки, признавая это дело важным и заслуживающим внимательного изучения. В результате на совещании комиссии по инфлуэнце было решено серьезно заняться работами по точному определению самих свойств очищенной противопневмококковой сыворотки и улучшению ее качества. Нами применялся очищенный раствор антител, изготовленный Felton'ом, работающим у Rosenau в *Harvard University*. За последние четыре года Felton из *Harvard University* и Banzhaf из *Healtz Department*, изменили и улучшили способы очистки сыворотки от неактивных и вредных веществ. Теперь нами получен надежный препарат, почти целиком сохраняющий всю силу исходной сыворотки, с значительно уменьшенным количеством протеинов и почти не содержащий линоидов. В концентрированном виде этот препарат по крайней мере в 5 раз сильнее исходной сыворотки, количество же протеинов в нем не увеличено. В настоящее время 80% изготовляемых таким способом препаратов не вызывают при интравенозном введении ни ознобов, ни заметного повышения температуры; остальные вызывают у больных реакцию средней силы только в небольшом проценте случаев. В 5% случаев развивается легкая аллергическая реакция, выражающаяся в форме беспокойства или незначительной скоропреходящей отдышки. Очень редки случаи, когда введение сыворвтки влечет за собой обычные симптомы сывороточной болезни. В случаях, подвергающихся лечению сывороткой или растворимыми антителами, желательно немедленно посеять кровь и возможно быстрее собрать мокроту для определения типа пневмококка. Больные, отобранные для лечения сывороткой, до установления типа должны получать около 10.000 единиц сыворотки I типа и 10.000 единиц II типа. В легких и умеренно тяжелых случаях эти дозы должны быть введены повторно каждые 6 часов, пока температура держится около 102 *F* или пока длится тяжелое состояние больного. В более тяжелых случаях те же дозы вводятся каждые четыре часа, а в очень тяжелых случаях, кроме того, необходимо удваивать и дозу. Непосредственно после установления типа, сыворотки двух типов заменяются одной — соответствующей моновалентной. Тажелые случаи

II типа требуют большего количества единиц, чем тяжелые случаи I типа.

Как мы производили дозировку антител: это оказалось сложнее, чем кажется на первый взгляд. Мы исходили из того, что следует ввести больному избыточное количество антител, для нейтрализации всего имеющегося в теле больного растворимого специфического пневмококкого вещества, так как последнее может повести к гибели больного. Определить это количество не легко. Казалось бы, что тут можно применить те же методы, что и при лечении дифтерии, т.-е. вводить очень большой избыток антител. Но против этого имеются два возражения. Сила пневмококковых антител всех типов во много раз слабее силы дифтерийного антитоксина. Расходы по изготовлению сильной сыворотки значительно выше; поэтому введение избыточного количества часто будет обременительно для бедного населения, а при бесплатном снабжении, для городских учреждений. Кроме того, чрезмерная доза противопневмококковой сыворотки или раствора антител может причинить нежелательное недомогание чувствительному больному. Совместно с Cooper из Исследовательской Лаборатории Здравоохранения я изучал количества антител у больных в различные дни болезни, сопоставляя равное количество леченных и нелеченных случаев. К этим исследованиям нас побудила работа Cole[1] 1917 г., в которой показано, что после введения иммунной сыворотки больным, сильно инфецированным гомологичным пневмококком, возможно быстрое исчезновение иммунных тел из циркулирующей крови. Cole полагает, что это исследование находится в связи с присутствием в крови растворимого вещества, обладающего способностью нейтрализовать противопневмококковые антитела. Он приходит к заключению, что иммунная сыворотка становится действительной только тогда, когда это вещество вполне нейтрализовано. Cole нашел, что фильтрованный субстрат эмпиемы при I типе пневмонии нейтрализует защитную силу достаточно большого количества противопневмококковой сыворотки, введенной мыши вместе с вытитрованной дозой культуры. Baldwin и Cecil[2] сделали подобное же наблюдение, применяя кровь больного I типа. Все авторы отмечают, что пневмококки, если они и имеются, с появлением антител в крови, обычно быстро исчезают и что, коль скоро можно обнаружить наличие антител, септицемия развивается редко. Нам казалось поэтому, что два наблюдения могли бы окончательно укрепить нас в надежде, что терапевтическое применение лечебной противопневмококковой сыворотки получит реальное значение:

1) если бы можно было доказать, что случаи с таким большим количеством „токсического" растворимого вещества, которое практически невозможно нейтрализовать, редки и что

2) в крови больных, получающих сыворотку в обычном количестве и с обычной частотой, обнаруживаются антитела непосредственно после введения сыворотки и во все время лечения.

---

[1] Cole, R. S.: J. Exper. Med. 26: 453 (Oct.) 1917.

[2] Baldwin, H. S., and Cecil, R. L.: J. A. M. A. 87: 1709 (Nov. 20) 1926.

Табл. 1.

Присутствие растворимого „токсического" вещества в крови больных тяжелой формой пневмонии I типа при поступлении в больницу

Случаи	Кол. токсич. вещ.	Колич. един. сыв. необх. для нейтрал.	Посев крови
9	Незнач. кол.	—	Положит.
10	1 с. с. крови нейтрализ.	5 ед.	Положит.
11	1 с. с. крови нейтрализ.	2 ед.	Положит.
12	Обнаружены антитела.	—	Отрицат.
13	1 с. с. крови нейтрализ.	1 ед.	Не сделано.
14	1 с. с. крови нейтрализ.	2 ед.	Не сделано.

Количество токсического вещества в 1 с. с. сыворотки больного определялось путем смешения определенного количества сыворотки больного с различными количествами противопневмококковой сыворотки и введения этой смеси мыши, предварительно зараженной определенным количеством культуры.

Табл. 2.

„Токсическое" вещество в 6 тяжелых случаях II типа пневмонии.

Случаи	Кол. токсич. вещ.	Колич. един. сыв. необх. для нейтрал.	Посев крови
15	1 с. с. крови нейтрализ.	1 ед.	Положит.
16	Незнач. кол.	—	Не сделан.
17	Незнач. кол.	—	Положит.
18	1 с. с. крови нейтрализ.	50 ед.	Положит.
19	1 с. с. крови нейтрализ.	50 ед.	Положит.
20	1 с. с. крови нейтрализ.	1 ед.	Не сделан.

Интересно отметить, что для нейтрализации растворимого специфического вещества в 1 к. с. крови больного при I типе потребовалось не больше 5 единиц иммунных тел, в то время как при II типе специфическое вещество крови двух больных нейтрализовалось лишь 50 единицами. Эти данные совпадают с нашими взглядами на результаты лечения. Поздние случаи II типа, осложненные бактериэмией, большею частью почти не поддаются лечению. Кровь таких больных после лечения обычно не содержит антител,

как показывает реакция агглютинации или опыт предохранения мыши.

В этой работе за единицу антител принимается количество, потребное для нейтрализации 1 миллиона смертельных доз очень вирулентной культуры пневмококка, при условии одновременного интраперитонеального введения белой мыши сыворотки и культуры.

Дальнейшее определение специфических типов пневмококка.

Определение трех наиболее часто встречающихся типов пневмококка имеет большое значение. Однако невозможность идентифицировать около $^2/_5$ пневмококков у взрослых больных и около $^2/_3$ у детей являлось большим препятствием не только в уже упомянутом вопросе о применении специфических сывороток при лечении, но и в деле выяснения путей распространения инфекции. Эти соображения стимулировали дальнейшие исследования. Приводим вкратце историю классификации добавочных специфических типов пневмококка.

Табл. 3.

Типы пневмококка при пневмонии.

	Взрослые 1,552 случая	Дети 401 случай
	(в %)	
I тип	36,0	26,0
II тип	28,0	—
III тип	13,0	8,0
IV тип	23,0	55,0

Табл. 4.

Частота типов пневмококка у детей.

	Лобарная пневмон. неослож. (59 сл.)	Бронхопневмон. неослож. (23 сл.)	Др. бол. дых. пут. (13 сл.)	Др. болезни (48 сл.)
I тип	6,7	8,7	0,0	0,0
II тип	16,9	8,7	30,7	8,3
III тип	1,6	4,3	0,0	2,1
IV группа	62,7	47,8	61,5	47,9
Не пневмококки	11,8	30,4	7,6	41,6

Avery в 1915 г. выделил из характерного II типа пневмококка два подтипа, иммунологически различающихся как друг от друга, так и от II типа. Годом позже Lister сообщил, что наиболее часто встречающийся штамм в Ю. Африке принадлежит к типу, отличающемуся от I, II и III типов. В том же году Olmsteed в Нью-Йорке изучил 213 различных штаммов пневмококка и распределил их в 12 иммунологических групп. Cooper и Mishulow в 1919 и 1920 годах дифференцировали 19 штаммов.

Табл. 5.

Различное распределение типов среди взрослых больных в отделении доктора Vesse G. M. Bullowa в больнице *Harlem'a* и среди детей в отделении доктора Hendee Smith в больнице *Bellevue*. Нахождение различных типов пневмококка при пневмонии у взрослых, у детей старшего и у детей младшего возрастов.

Типы	Проц. у 154 взр.	Проц. у 89 дет. мл. взр.	Проц. у 58 дет. стар. возр.
I	30	4	19
II	13	1	4
III	11,59%	3,8	0,23%
IV	6	3	2
V	2	0	15
VI	2	15	8
VII	4	3	4
VIII	1	0	2
IX	2	8	0
X	2	0	2
XI	1	0	0
XII	1	1	1
XIII	1	2	0
Не классифицир.	17,39%	57,89%	44,77%

Griffitz в 1922 г. изучил 49 штаммов, из которых ни один не принадлежал к I, II или III типам. Он различал 12 серологических типов. Robinson из Питсбурга в 1928 г. опубликовал, что во всех случаях локализованной вспышки пневмонии в этом городе выделялся только один тип пневмококка, не принадлежавший ни к одному из трех типов. Все эти и другие исследования указывали не только на необходимость различения, насколько возможно, типов внутри IV группы, но также на необходимость сохранения типовых штаммов и получения для каждого из них специфической сыворотки.

Наличие культур и их специфических сывороток не только способствовало бы идентифицированию свеже выделенных пневмококков, но сделало бы возможным пересылку ингредиентов в лаборатории, для выяснения частоты нахождения там тех или иных типов. Оказалось бы возможным и другое использование устанавливаемых добавочных типов в связи с вопросом их сезонной изменчивости и определением лечебной силы специфической антибактериальной сыворотки для них. После конференции, Cooper в 1927 г. решила предпринять эту работу. Она определила и имеет в своей

Табл. 6.

Подразделение штаммов пневмококков так-называем. IV группы при лобарной пневмонии взрослых на специфические типы.

Осень 1928 г. — Весна 1929 г.

Типы	% всех штаммов в каждом типе
XIV	3
XV	2
XVI	1
XVII	2
XVIII	4
XIX	2
XX	2
XXI	4
XXII	1
XXIII	6
Всего	27

коллекции культуры 20 добавочных типов. Большинство из них в прежнее время не поддавались бы классификации и могут теперь быть отнесены к определенной группе. При этом выяснилось несколько интересных фактов. Так, например, при определении типа пневмонии у взрослых и у детей в больницах Bellevue и Harlem'a, была отмечена относительная частота нахождения различных типов. К концу 1928 г. Cooper вполне разработала 13 типов; для каждого из них она получила достаточное количество специфической сыворотки. Прежде чем перейти к полученным результатам необходимо указать, что Westland и другие отметили гораздо больший процент IV группы пневмококка при детской пневмонии, чем при пневмонии взрослых.

Westland дает сводку цифр, сообщаемых разными авторами, как показано в таб. 3.

Возвращаясь к результатам наших собственных наблюдений в лаборатории Нью-Иоркского и Корнуэльского Университетов, мы находим в общем такое же распределение I, II, III типов и IV группы. Но теперь мы можем добавить также интересные данные, касающиеся распределения значительного процента пневмококков вновь установленных иммунологических 10 типов, и разницы процентного распределения каждого типа не только среди взрослых и детей, но и среди детей старшего и младшего возраста.

После того как Cooper определила еще 10 типов, только около 10 % всего количества пневмококков, выделяемых при бронхо-пневмонии и лобарной пневмонии, остаются не классифицированными [1].

Выводы.

Результаты исследований пневмонии в Нью-Иорке ясно показывают нам, что очистка противопневмококковой сыворотки, поскольку это доступно нашим наблюдениям, не разрушает антител. Очищенные антитела имеют то преимущество перед неочищенной лошадиной сывороткой, что они не вызывают сывороточной болезни и могут быть вводимы малыми дозами. Распределение по типам всех пневмококков, встречаемых при различных случаях пневмонии, чрезвычайно полезно во многих отношениях и служит в особенности для определения силы различных типов специфических сывороток.

Мы считаем, что при пневмонии I и II типа и при некоторых из вновь классифицированных типов использование антител для лечения может иметь большое значение.

---

[1] Детский материал собирался Raya'ем и определялся Schultz'ем в Лаборатории Корнуэльского Университета. Материал, собранный среди взрослых, определялся Cooper в Исслед. Лаб. Здравоохранения.

Из кафедры бактериологии В.-Мед. Академии. Ленинград

Пнеймококковая эпизоотия морских свинок.

Л. В. Поллер.

С декабря 1927 года среди морских свинок Профилактического Института В.-Мед. Академии стало наблюдаться массовое заболевание и гибель их. С января 1928 года мы приступили к систематическому вскрытию и изучению паталого-анатомических изменений органов погибших свинок. При этом в каждом случае делалось описание наблюдаемой при вскрытии пат.-анатомической картины, дополнявшейся микроскопическим изучением мазков из печени, селезенки, легких, крови, эксудатов и выделений. В каждом случае производился посев из крови и органов на сывороточный или сахарный бульон. Было вскрыто 54 свинки, погибших спонтанно в период с 11/I по 18/IV. Из 54 свинок в 46-ти случаях, т.-е. почти у 40% всего наличия животных, был обнаружен пнеймококк Fränkel'я, у 8-ми же свинок умерших, повидимому, от других причин, пнеймококки не были найдены. Здесь же необходимо отметить значительное преобладание среди погибших морских свинок самок над самцами.

Частые воспалительные изменения слизистой матки с наличием в слизи пнеймококков, что было отмечено впервые Richters'ом, дают основание предполагать повышенную диспозицию самок к пнеймококковой инфекции. Это совпадает с наблюдениями и других авторов, например, Branch'a, Chevil et Ronque и др. Движение кривой эпизоотии, если разбить для наглядности случаи заболевания на 10-дневные промежутки, выразится в следующем виде.

Сначала кривая дает быстрый подъем в течение первых 20-ти дней и к концу их достигает высшей точки; держится в течение 20 дней на одном приблизительно уровне, через месяц после начала вспышки эпизоотии резко падает. Затем 20 дней полного затишья и снова рецедив эпизоотии, длящийся 3 недели, но значительно менее интенсивный. На этом эпизоотия заканчивается. Движение инфекции по группам животных показало, что молодые свинки от 1—4 месяцев в равной мере подвержены инфекции, как и более взрослые.

Паталого-анатомическая картина вскрытых животных более ли менее одинакова и может быть охарактеризована, как неймококковая плейропнеймония с сопутствующей септицемией,

причем соответственно характеру движений кривой эпизоотии мы имеем качественно несколько различные картины. В первый период бурного развития эпизоотии, т.-е. в первые четыре десятидневки, имелось значительно большее преобладание случаев чистой септицемии, чем во второй период угасания эпизоотии, когда доминировали местные явления в виде плейропнеймонии с резко выраженными явлениями продуктивного характера воспалений. Так за первый период с 10/I по 20/II на 35 поражений мы имеем 13 случаев (треть) почти чистых септицемий, в то время, как во втором периоде на 11 вскрытий мы имеем лишь два случая чистой септицемии, т.-е. меньше $^1/_5$.

Несмотря на доказанную этиологическую роль пнеймококка, как возбудителя данной формы эпизоотии, в работах авторов имеются противоречивые данные о вирулентности выделенных при эпизоотии штаммов пнеймококка, как в отношении морских свинок, так и мышей. Изучение вирулентности выделенных при эпизоотии штаммов в значительной степени затруднялось тем обстоятельством, что целый ряд наших штаммов, как и в опытах Handel и Lange, оказался мало или совсем не вирулентным для мышей, (см. табл. 1). Так например, штаммы 41, 43, 47, 51, 55.

Табл. 1.

Вирулентность некоторых штаммов пнеймококка, выделенных от павших при эпизоотии морских свинок.

№№ штаммов	Ген.	Доза и сп. введ.	Животн.	Результат	Пат.-анатом. и бактерио
41	1-ая	0,5 с.-бул. кул. внутрибрюш.	Белая мышь	Живы	
43					
47					
51					
55					
4	2	1,0 подкожно	Морская свинка	Жива	Пнеймомокк. Сепсис
4	2	0,5 вн.-бр.	Белая мышь	Смерть ч. 48 ч.	
20	3	1,0 подкожно	Морская свинка	Жива	
20	3	0,5 вн.-бр.	Белая мышь	Смерть ч. 24 ч.	Пнеймококк. Сепсис
37	3	1,0 „	1) Мор. свин	„ „ 48 „	
37	3	1,0 „	2) „ „	„ „ 48 „	+ перитонит
37	3	0,5 „	1) Бел. мышь	„ „ 48 „	
37	3	0,5 „	2) „ „	„ „ 72 „	
37	3	0,5 „	3) „ „	„ „ 72 „	
37	6	0,5 подкожно	Кролик (2350 г.)	„ „ 72 „	+ перитонит
40	2	0,5 „	Кролик (1800 г.)	„ „ 72 „	
40	2	0,5 вн.бр.	Белая мышь	„ „ 48 „	

Наряду с этим: вирулентный для свинки шт. № 37 является одновременно вирулентным для мыши и кролика. Невирулентный для м. свинок шт. № 4 убивает мышь через 48 часов.

Здесь же мы должны указать, что если для человеческих штаммов пневмококка легко удается поднять вирулентность, пассируя его через мышей, то этого нам не удалось сделать по отношению к штаммам, выделенным от мор. свинок, несмотря на многократные попытки в этом направлении (шт. №№ 4, 20, 37, 47). С другой стороны также неудачно кончилась попытка поднять вирулентность одного человеческого штамма по отношению к мор. свинке. Штамм пневмококка, выделенный от одного пневмоника, (получен от д-ра Поляка) и достигший пассажами через белых мышей, такой вирулентности, что в дозе 0,001 куб. с. сыв.-бульонной культуры убивал мышь в 20 часов, при впрыскивании внутрибрюшинно мор. свинке был мало вирулентен и в дозе 0,2 куб. с. вызывал смерть мор. свинки через двое суток от септического перитонита. Тогда мы пытались усилить его вирулентность пассажами через мор. свинок. Но этого получить не удалось.

Судя по литературным данным, попытки заразить человеческими штаммами естественным путем мор. свинку, за редкими исключениями, не удавались. Тем более интересно было это проделать со штаммами, выделенными при эпизоотии, которые *a priori* должны быть более вирулентны для мор. свинок, и попытаться вызвать инфекцию при введении культуры естественным путем. В литературе я нашел указания только у одного автора Gheorghiu, который сообщает, что простое смазывание культурой пневмококка слизистых рта и носа повлекло за собой смерть животного (подробности, к сожалению, отсутствуют).

Для выяснения возможности заражения мор. свинок естественным путем штаммами пневмококков, выделенными при эпизоотии, был проделан следующий опыт. К моменту ликвидации эпизоотии 14/IV были отобраны 5 свеже-закупленных свинок. После двухнедельного наблюдения за состоянием их здоровья, им была смазана тампоном слизистая рта культурой штамма № 37 (см. табл. 2)

Табл. 2.

Опыт заражения морск. свинок 24-часовой сах.-бул. культурой шт. № 37.

№№ свинок	Шт. № 37	Генер.	Сп. введ.	Доза	Результат	Длительн. забол.	Пат.-анат. кар.	Бакт. нах. при посеве из маз. орг.
1	Шт. № 37	8-ая	Смаз. тампон. слиз. рта	0,1 сах.-бул. культуры	Смерть	ч. 28 дней	Плевропнейм + септиц.	Пн. Fränkel'я
2					„	ч. 1 м. 10 дней		
3					„	„ 1 „ 16 „		
4					Выжила 7 мес.	Погиб. на 2 д. после затравки хлор	Слипч. плеврит. фиб.-перерожд. легкое	
5					?	—	—	—

Из табл. 2 видно что длительность заболевания у 3-х спонтанно погибших от заражения мор. свинок простирается от 4 до 6 недель. Удачные результаты опыта заражения через рот (поражение 4-х из 5 свинок = 80%) указывают на исключительную вирулентность шт. № 37 по отношению к мор. свинкам. И что особенно важно для подтверждения этого положения (вирулентности)—это постановка опыта заражения через 2 месяца после выделения штамма от павшей мор. свинки. В течение же этого времени штамм № 37 подвергся 8 пересевам на сахарный бульон, а как известно, и пересевы и наличие в среде сахара сильно понижают вирулентность пнеймококка.

Паталого-анатомическая картина при вскрытии свинок, погибших при экспериментальном заражении штаммом № 37, ничем не отличается от картины, полученной при спонтанной гибели животных в течение эпизоотии.

26 октября, т.-е. через 6 месяцев, опыт был повторен с тем же штаммом, пассированным два раза через белую мышь. Смазыванием слизистой рта пяти морским свинкам нам не удалось их инфецировать, что указывает на то, что произошло падение вирулентности штамма № 37 по отношению к морским свинкам, при сохранении ее для белых мышей.

На то, что наш штамм не утратил полностью своей вирулентности и, так сказать, видовой специфичности, по отношению к морским свинкам, несмотря на многократные пересевы и пассажи через белую мышь, указывает следующий опыт.

Познакомившись с работой Norris'a, которому удалось, отравляя собак удушающими газами и тем самым понижая резистентность организма к инфекции, легче заразить их бактериями, к которым они в нормальных условиях мало чувствительны, мы, совместно с В. С. Роговым, пытались воспроизвести аналогичный опыт на морских свинках.

1928 г. 19/XI три взрослых свинки были подвергнуты затравке хлором в дозе, раздражающей слизистые и вызывающей первые катарральные явления (экспозиция 2 минуты, концентрация точно не определялась). Одна свинка была оставлена для контроля, две же других свинки подверглись заражению уколом в легкие сывороточно-бульонной культурой штамма № 37. Первая свинка получила 1 куб. см культуры, второй была смазана той же культурой ротовая полость. Первая свинка погибла спонтанно через пять месяцев в начале апреля 1929 г. При вскрытии обнаружено: сращение пристеночной плевры с обеих сторон с легкими и диафрагмой, перикардит с наличием кровянисто-фиброзного экссудата, сердце увеличено, небольшая гиперемия в легких. Остальные органы—норма. Вторая свинка, получившая смазывание рта штаммом № 37, была убита 17/V—29 г. При вскрытии обнаружено сращение пристеночной плевры с легкими и диафрагмой с обеих сторон на всем протяжении. В остальных органах—норма. В мазках из органов и при посеве не удалось обнаружить пнеймококка. Но пат.-анатомическая картина вскрытия животных носит явные следы пнеймококковой инфекции.

Обычно вскрытие мор. свинок, отравленных хлором в дозе, вызывающей катарральные явления, обнаруживает легкую гиперемию легких. В наших же случаях мы находим изменения в виде слипчивого плеврита, как результата длительной хронической инфекции, картина часто встречавшаяся нами в эпизоотии.

Наша работа позволяет сделать следующие выводы:

1) Эпизоотия морских свинок, наблюдавшаяся нами с декабря 1927 г. по апрель 1929 г., дала около 40% смертности наличного числа морских свинок.

2) Во время данной эпизоотии можно было отметить большую поражаемость самок над самцами и равную поражаемость как молодых, так и взрослых животных.

3) Эпизоотия вызвана пнеймококком Fränkel'я, который был выделен в 46 случаях.

4) Паталого-анатомическая картина погибших животных проявилась в виде плейропнеймонии с сопутствующей септицемией. Причем в первый, бурный период развития эпизоотии было около $^1/_8$ случаев чистой пнеймококковой септицемии.

5) Пнеймоккоком, выделенным от свинки № 37, удалось заразить естественным путем 4 из 5-ти свинок, смазывая им ротовую полость сывороточно-бульонной культурой штамма № 37.

6) Паталого-анатомические изменения у свинок, зараженных естественным путем, ничем не отличаются от погибших спонтанно при эпизоотии морских свинок.

7) Можно предположить перенос инфекций с одной свинки на другую непосредственным контактом свинок через слизистую рта и носа, чему благоприятствует частое наличие насморка у больных животных.

8) Штамм № 37 обладает исключительной видовой специфичностью к мор. свинкам и не утрачивает своей вирулентности после многократных пересевов в течение двух месяцев и неблагоприятных культуральных условий.

9) Ослабляя резистентность мор. свинок путем отравления их раздражающей дозой хлора, удается у них вызвать шт. № 37 паталого-анатомическую картину изменений, типичную для данной эпизоотии.

* * *

Как было указано в первой части работы в 46-ти случаях павших при эпизоотии мор. свинок нам удавалось выделить грам — положительных диплококков, которые по своим культуральным и биохимическим свойствам были идентичны с пнеймококком Fränkel'я. Тем более было интересно проследить наши штаммы, особенно штамм № 37, проявивший исключительную вирулентность к морским свинкам. Пнеймококки выделялись из крови, из всех органов плевритического и перикардиального эксудата, слизи матки и т. д. В мазках из органов диплококки были грам — положительные, ланцетовидные, окруженные ясной капсулой. Их рост, как на жидких, так и на твердых средах, ничем не отличался от роста на тех же средах стандартных штаммов.

Выделенные при эпизоотии штаммы испытывались в отношении растворимости к таурохолевокислому натру, в отношении действия на них оптохина в концентрации 1:10.000 — 1:100.000, сбраживания сахаров и образования метгемоглобина на кровяном агаре. Так как в процессе работы и вынужденного 2-х месячного летнего перерыва целый ряд штаммов погиб, то мы в дальнейших опытах ограничились пятью штаммами от мор. свинок, из которых два штамма мы сумели поддерживать вирулентными, пассируя их один, два раза в месяц через мышь (многие невирулентные для мышей штаммы в дальнейшей работе не могли быть использованы). Три же штамма пересевались каждые пять, семь дней на сывороточный бульон. Благодаря наличию среди наших штаммов как вирулентных, так и невирулентных мы могли, хотя и неполно, проследить, отражается ли падение вирулентности на биохимических и культуральных свойствах наших штаммов.

В отношении растворимости к таурохолевокислому натру наши пнеймококки проявляли обычную растворимость, ослабевающую вместе с падением вирулентности. В отношении оптохина наши штаммы большей частью оказывались более резистентными, чем обычно указывается.

В отношении терморезистентности должен подтвердить указания Händel и Lange, которые нашли, что прогревание пнеймококка в течение часа не всегда убивает микроб.

Независимо от вирулентности все штаммы от морских свинок, через сутки роста на кровяном агаре, образовывали метгемоглобин в равной степени, как на человечьей, свиной, кроличьей, так и бараньей крови.

В виду имеющихся литературных указаний, что редуцирование метиленовой синьки (как выразитель проявления жизненной энергии клеток) может служить мерилом вирулентности штамма (Klimmer и Haupt, Carapella), нами был проделан опыт как с сахарно-агаровыми, так и с сывороточно-бульонными культурами пнеймококка по способу Neisser'a — Wexberga.

Опыт показал, что редукция наступает раньше при работе с агаровой эмульсией, чем с сывороточно-бульонной культурой, но более отчетливо с последней. Редуцирование метиленовой синьки довольно отчетливо отражает степень вирулентности бактерий, что в опыте с пнеймококком, поскольку здесь имеется целый ряд поверочных критериев вирулентности, имеет бо́льшую убедительность, чем при других бактериях. Существенного различия между человеческими и выделенными от мор. свинок штаммами пнеймококка мы не могли подметить.

Все наши штаммы вызвали покраснение лакмусового молока уже через сутки, и некоторые через сутки уже его свернули; большинство же свертывает его позже, через 3—7 суток. Мы проследили изменение p_H молока при засеве его нашими штаммами. Кривая нарастания кислотности приблизительно одинакова, как при засеве нашими, так и человеческими штаммами. Свертывание молока наступает при p_H 4,9 — 5.

Таб. 3.

Опыт 1

Агглютин. сыворотка ин-та Koch'a	шт. 37					шт. 40					шт.		
	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20
I т. через 2 ч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I т. „ 24 „	+	+	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—
II т. через 2 ч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II т. „ 24 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III т. через 2 ч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III т. „ 24 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Опыт 2

Агглютин. сыворотка													
(По Blak'y — 1 час													
шт. № 37	+	+	+	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—
шт. № 43	+	+	+	—	—	+	+	—	—	—	+	+	+

Опыт 3

	Агглютин. сыворотка						
	A. Насыщена I т.					*B.* На	
	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10
шт. I т.	—	—	—	—	—	—	—
„ II т.	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. В опыте № 2 и № 3 применялись типовые штаммы Пастеровского

Табл. 3.

№ 1.

43		I т.					II т.					III т.				
1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.
—	—	—	—	—	—	—										
—	—	±	±	+	+	—			O					O		
—	—	—	—	—	—	—										
—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—					
—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	—	—			O		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	—

Примечание. Типовые штаммы из Рокфеллеровского Инст.

№ 2.

в термостате при 37°).

—	—	±	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	±	±	+	+	—	±	—	+	—	—	—	—	—	—	—

(*по Castellani*).

№ 37			Агглютин. сыворотка № 43									
сыщена II т.			*A.* Насыщена I т.					*B.* Насыщена II т.				
1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.	1:5	1:10	1:20	1:40	Контр.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

института (Париж).

При пересеве сывороточного бульона на кровяной агар вирулентного штамма № 47, мы могли отметить образование на ряду с обычными исходными „*S*"-формами и образование „*R*"-формы. Более подробным изучением отдельных форм мы не занимались.

Для обнаружения токсических свойств трехдневная сывороточно-бульонная культура штамма № 37 была профильтрована через свечу Chamberland'a, введена внутри-брюшинно кролику в количестве 2 куб. см; 2-м мышам—по 0,5 куб. см; 1 свинке—1 куб. см.

Токсических свойств наша культура не обнаружила.

Выяснением типового отношения выделенных при эпизоотии морских свинок штаммов впервые занялись Branch в 1927 году и Händel и Lange в 1929 году.

Определение типов, выделенных нами при эпизоотии штаммов пнеймококка, являлось для нас основным и интересным, в виду особо вирулентных свойств, проявленных штаммом № 37 по отношению к морским свинкам (см. выше).

Агглютинирующие сыворотки I, II, III типов были получены из Коховского Ин-та в Берлине. На основании опыта агглютинации мы должны отнести как штамм № 37, так и другие штаммы из морских свинок к IV типу.

Для производства перекрестной агглютинации мы приступили к вакцинации кроликов нашими штаммами, выделенными от морской свинки с целью получить агглютинирующие сыворотки. Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом наши штаммы, выделенные при эпизоотии, особенно интересный для нас штамм № 37, относясь по классификации к IV типу, имеют рецепторное сродство к I и II типу и никакого сродства к III типу. Ввиду же медленной и слабой агглютинации наших штаммов с агглютинирующей сывороткой I типа Коховского Института, наши штаммы, особенно № 37, можно отнести к подгруппе I типа.

Нами была произведена попытка постановки опыта иммунитета (Schutzversuch'a) для окончательного выяснения типовой физиономии наших штаммов, но она кончилась неудачно, ввиду невозможности поднять вирулентность наших штаммов в надлежащей степени, как это необходимо для опыта иммунитета, проводимого на белых мышах.

Выводы.

1. Штаммы пнеймококка, выделенные от погибших при эпизоотии морских свинок, по своим культуральным и биохимическим свойствам ничем не отличаются от типовых пнеймококков человека.

2. Выделенные нами штамм № 37 и др. не склеиваются агглютинирующими сыворотками I, II, III типа и имеют повидимому рецепторное сродство к II типу и в особенности к I типу, составляя быть может подгруппу I типа.

3. Штамм № 37 и другие, выделенные при эпизоотии мор. свинок, в виду его свойств (см. первую часть) позволяют выде-

лить его среди IV группы нетиповых пнеймококков в качестве особой разновидности.

Работа была выполнена под руководством и с помощью проф. Заболотного, В. Н. Козмодемьянского, Тартаковского. За что выражаю последним двум благодарность.

ЛИТЕРАТУРА

1) Стефанский.—Centrbl. f. Bakter. Bd. 30. 1901 г. 2) Richters.—Zeitschr. f. Infektionskr. d. Haust. 14 Bd. 1913. 3) Christiansen.—Там же. XIV. 1913. 4) Bruckner I. et Galasesko.—Comptes R. d. Soc. de Biol. V. 79. 1916. 5) Chevrd, Ronque, Senez et Gruant.—Там же. V. 71. 1921. 6) Gheorghin.—Там же. V. 87. 7) Branch.—J. of Inf. Dis. Bd. 40. 1927. 8) Handel и Lange.—Z. f. Hygiene и Infek. Bd. 110. 1929. 9) Eguchi.—Там же. Bd. 105. 10) Uchida.—Там же. Bd. 105. 11) Kolle и Wassermann.—Handb. d. Mikr. 1928—1929. 12) Branch.—J. of Inf. Dis. Bd. 40. 1927. 13) Levy-Bruhl.—C. r. d. S. d. Biol. V. 90. 1924; Ann. Past. V. 41. 1927. 14) Tillet, Willar.—J. of exp. Med. 1927—реф. Cent. f. Bakt. Bd. 86. 15) Wandsworth, Augustus, Band Sickbs.—Там же. Bd. 87. 16 Reimaun, Hobart. Там же. Bd. 87. 17) Ioschioka Mosaki.—Zeitshr. f. Hyg. Bd. 96. 1922. 18) Cole.—реф. Cent. f. Bakt. Bd. 63. 19) Dopter et Saquepee.—Precis d. Baktériol. 1928. 20) Kolle—Wassermann.—Handb. d. Mikroorg. 3 Auf. 1928. 21) Engwer.—Zeitschr. f. Hyg. Bd. 73. 1912.

Кафедра Микробиологии Мед. Института. Ленинград.

К вопросу о биологической устойчивости брюшно-тифозных культур.

Е. М. Пружанская.

Бактериологическая диагностика брюшно-тифозного заболевания базируется на выделении от больного культуры грам-негативной палочки, отличающейся от других представителей группы *coli—typhus* строго определенной реакцией сбраживанья сахаров и высокой способностью агглютинироваться специфической агглютинирующей сывороткой.

Однако за последнее время в литературе накопилось много сообщений о находках и искусственном получении таких штаммов *B. typhi abd.*, которые не вполне отвечают трафаретным требованиям, обычно предъявляемым к тифозной культуре.

Достаточно сказать, что со времени работ Müller'a, наблюдавшего образование тифозной палочкой красных колоний на рамнозном агаре, изменение бродильной способности для некоторых штаммов установлено по отношению к глицерину и манниту. Обстоятельная работа Гартоха, Schlossberger'a и Иоффе, касающаяся ферментации тифозными штаммами ксилозы, убеждает нас в том, что сбраживание ксилозы является, в свою очередь, далеко не постоянным признаком тифозной культуры.

Реакция агглютинации, этот опорный пункт для диагностики тифозной культуры, не удовлетворяет целиком многих авторов. Основное требование—высота титра реакции—ставится под сомнение исследователями Weil и Felix, устанавливающих специфичность реакции по виду и характеру агглютининов.

Под влиянием симбиоза с *spir. volutans* и стафилококком Ischum Vu получил не агглютинирующиеся варианты тифозной палочки. Haschimoto, культивируя тифозную культуру на гомологической сыворотке, прибавленной к бульону, в свою очередь получил не агглютинирующийся штамм.

Накопившиеся литературные данные и заставили нас, по инициативе Д. К. Заболотного, предпринять обследование брюшно-тифозных штаммов, выделенных в последнюю эпидемию брюшного тифа в Ленинграде. В работу нами было взято всего 95 штаммов *B. typhi abd.* Из них 42 штамма были выделены от бациллоносителей и находились в распоряжении комиссии по эпидемиологическому обследованию брюшного тифа в Ленинграде. 15 штаммов, выделенные от больных в 1926—27 г. в больнице им. Боткина и Мечникова, были любезно нам предоставлены руководителями лабораторий этих больниц и 38 музейных штаммов из музеев живых культур Института Экспериментальной Медицины и Пастеровского Института были нами взяты для сравнения.

После первого обследования бродильных свойств и агглютинабильности наших штаммов, спустя 6 месяцев, в течение которых культуры не пересевались с агарового столбика, культуры вновь высеянные на косой агар, подвергались проверке с целью установить те изменения, которые вызывает в тифозных культурах длительность хранения.

Мы пользовались для работы агаром, приготовленным на мясном экстракте фирмы *Morris and Company*. В агар, содержащий 1% пептона, прибавлялось 0,5% *NaCl*. Такой состав среды, по мнению Минкевича, Цукермана и Беневоленского, предпринявших обследование влияния агаровых сред, приготовленных на мясных экстрактах, на серологическую характеристику брюшно-тифозной палочки, не изменяет агглютинабильность брюшно-тифозных штаммов.

Бродильная способность наших штаммов *B. typhi abd.* проверялась нами на сахарах: глюкозе (декстрозе) и левулезе, галактозе, мальтозе, сахарозе и спиртах: манните и инулине. Декстроза, левулеза и галактоза разлагались всеми штаммами с образованием кислоты. Лактоза, сахароза и инулин ими не изменялись. Что же касается способности разлагать мальтозу и маннит, то здесь мы с самого начала натолкнулись на неоднородность реакции наших штаммов на эти углеводороды.

Так, если в группе выделенных от больных брюшным тифом в 1926—27 г. штаммов (будем ее называть для краткости первой группой) мы не имели ни одного случая уклонения от условных требований, предъявляемых к тифозной палочке, то уже вторая группа, 42 штамма, выделенных от бациллоносителей, включает в себя 25 шт. не разлагающих мальтозу и в третьей группе среди 38 музейных штаммов, встречаются культуры способные разлагать не только мальтозу, но и маннит. Эта последняя группа имела при первой проверке 3 штамма со сниженной способностью разлагать мальтозу, 1 штамм — не разлагающий ее вовсе, 3 штамма,—слабо разлагающих маннит, и 5 штаммов — не разлагающих его совсем.

Ферментация мальтозы и маннита.

Результат 1-й проверки.

	Количество штаммов	Ферментация мальтозы			Ферментация маннита		
		Кол. не фермент. шт.	Кол. слабо ферм. шт.	Кол. хорошо ферм. шт.	Кол. не ферм. шт.	Кол. слабо ферм. шт.	Кол. хорошо ферм. шт.
I группа .	15	—	—	15	—	—	15
II „ .	42	25	—	17	—	—	45
III „ .	33	1	3	34	5	3	30
Всего . .	95	25	3	66	5	3	90

Вторая проверка, предпринятая после хранения без пересева наших штаммов в течение 6 месяцев, обнаружила изменение фер-

ментирующей способности опытных штаммов по сравнению с исходными данными. Это изменение коснулось опять таки мальтозы и маннита при стабильном отношении к другим опытным углеводородам.

Первая группа дает уже один слабо разлагающий маннит штамм № 15.

Вторая группа, вначале вся хорошо ферментирующая маннит, понижает эту способность в двух случаях. Эта же группа, имевшая при первой проверке лишь 17 шт. разлагающих мальтозу с образованием кислоты, после длительного хранения насчитывает уже 25 шт. ферментирующих мальтозу. Но это общее повышение способности разлагать мальтозу является результатом противоречивого процесса; оно идет за счет снижения этой способности у восьми штаммов и повышения ее у 16-ти.

Наиболее изменчивой оказалась третья группа. Изменения здесь идут главным образом за счет приобретения отрицательных признаков. Так снижение ферментации мальтозы коснулось 23-х штаммов, маннита—6 штаммов, но зато 5 штаммов повысили способность ферментировать маннит. Что интересно отметить, так это то обстоятельство, что только пять штаммов (№№ 18, 25, 29, 31, 35) дают сходную пониженную реакцию для мальтозы и маннита, пять же других штаммов (15, 20, 23, 27 и 34) повышают способность разлагать маннит и снижают ее по отношению к мальтозе.

Ферментация мальтозы и маннита.

(Результат 2-й проверки).

Штаммы	Количество шт.	Ферментация мальтозы			Ферментация маннита		
		Кол. не ферм. шт.	Кол. слабо ферм. шт.	Кол. хорошо ферм. шт.	Кол. не ферм. шт.	Кол. слабо ферм. шт.	Кол. хорошо ферм. шт.
I группа .	15	—	—	15	—	1	14
II „ .	42	17	—	25	—	2	40
III „ .	38	18	4	16	—	8	30
Всего . .	95	35	4	56	—	11	84

Таким образом в результате второй проверки бродильных свойств опытных штаммов мы имеем по 1-й группе 1 слабо разлагающий маннит штамм; по 2-й группе—17 мальтоза—дефективных штаммов и 2 штамма слабо разлагающих маннит: по 3-й группе—8 штаммов слабо разлагающих маннит, 18 мальтоза—дефективных и 4 штамма со сниженной способностью разлагать мальтозу.

Агглютинабильность наших штаммов проверялась тремя сыворотками: агглютинирующей тифозной сывороткой, изготовлен-

ной в Институте им. Пастера, титр—1:60000; сывороткой, переданной нам акад. Заболотным и изготовленной в Институте Экспериментальной Медицины титр: 1:16000 и сывороткой Мечниковского Института титр—1:12000, полученной нами через Институт Пастера. Оказалось, что исследуемые нами штаммы *B. typhi abd.* разно агглютинировались этими сыворотками.

Так, агглютинируя их сывороткой Института им. Пастера мы нашли из 95 штаммов—3 не агглютинирующихся, 11 агглютинирующихся слабо (+), 31 до половины предельного титра (++), и 50 до предельного титра (+++). Агглютинация сывороткой Института Экспериментальной Медицины устанавливает уже 20 неагглютинирующихся штаммов, 4 агглютинирующихся слабо, 10 до (++) половины предельного титра и 61 до предельного титра. Сыворотка Мечниковского Института не агглютинирует 3 штамма, слабо 15, до половины предельного титра 31, и до предельного титра 42.

Агглютинация 95 штаммов 3-мя сыворотками.

	Количество неагглютин. штам.	Количество слабо агглютин. шт. (+)	Количество агглют. до $^1/_2$ титр. шт. (++)	Кол. аггл. до пред. титр. шт. (+++)
Сыв. ин-та Пастера	3	11	31	50
„ „ Эксперим. мед. .	20	4	10	61
„ Мечниковского ин-та .	3	15	31	42

Определяя агглютинацию мы нашли совпадение титра агглютинации с тремя сыворотками в 24 случаях—25,3%, с двумя сыворотками у 57 штаммов—60% и у 14 штаммов—14,7% титр агглютинации всеми сывороткамн был различен.

Несколько иллюстрирующих примеров.

Штамм № 24 выделенный из кала бациллоносительницы, болевшей тифом в 1921 году. Агглютинируется слабо (1:5000) сывороткой Института им. Пастера, не агглютинируется сывороткой Института Экспериментальной Медицины и до предельного титра (1:12000) агглютинируется сывороткой Мечниковского Института.

Штамм № 26, выделенный от бациллоносительницы, недавно переболевшей тифом. Агглютинируется до половины предельного титра (1:30000) сывороткой Института им. Пастера, не агглютинируется вовсе сывороткой Института Экспериментальной Медицины и до титра агглютинируется сывороткой Мечниковского Института. Аналогично ведет себя штамм № 27, выделенный от бациллоносительницы, вовсе не болевшей брюшным тифом.

Приведенные примеры относятся все к группе бациллоносительских штаммов, потому что эти отношения наиболее резко выражены именно в этой группе.

После хранения без пересева в течении 6 месяцев, мы вновь проверили агглютинабильность наших штаммов теми же сыворотками. Только одна сыворотка, сыворотка Института Экспериментальной Медицины, хранилась в высушенном виде, две остальные в ампулах.

Оказалось, что агглютинабильность наших штаммов претерпела резкие изменения. Это в особенности касается первой группы, в которой совсем не осталось не изменивших агглютинабильности штаммов. По этой группе мы имеем 4 штамма, повысивших агглютинабильность—26,7% и 11 снизивших агглютинабильность — 73,3%; из 4 штаммов повысивших агглютинабильность в этой группе — 2 повышают ее со всеми тремя сыворотками (№ 1 и 2) и два только с одной (15,17) при стабильном отношении к остальным.

Понижается агглютинабильность с тремя сыворотками у 4-х штаммов, а двумя — у двух штаммов и с одной у одного штамма. Четыре штамма, из группы понизивших титр, вовсе утрачивают способность агглютинироваться или 2-мя сыворотками (Ин-та Эксперим. Мед. и Мечниковского Ин-та), или только одной из них.

2-я группа, группа бациллоносительских штаммов,—это наиболее устойчивая по своим серологическим свойствам группа. Она насчитывает 9 штаммов—21,9% не изменивших агглютинабильность; 9 штаммов—21,9% повысивших агглютинабильность; 18 штаммов—43% снизивших ее. Но уже эта группа содержит 6, — 12,4%, таких штаммов, которые повышают агглютинабильность с одной сывороткой, одновременно снижая ее с другими.

Из 9 шт., повысивших агглютинабильность, повышение ее с тремя сыворотками коснулось лишь одного штамма (№ 10), 2-мя—2-х (№ 16, 40) и одной—3-х и 3 штамма (№ 6, 41, 44) после длительного хранения приобрели способность агглютинироваться теми сыворотками, которыми совсем не агглютинировались вначале.

Особенно разителен в этом отношении штамм № 44; этот штамм, агглютинировавшийся вначале слабо (1:5000) сывороткой Ин-та Пастера, не агглютинировавшийся сывороткой Ин-та Экспер. Мед. и слабо (1:2000) сывороткой Мечниковского Ин-та, агглютинируется после хранения без пересева теми же сыворотками 1:60000, 1:16000, 1:12000, т. е. до предельного титра. Понизили агглютинабильность из 18—9 штаммов с всеми сыворотками, с двумя сыворотками—5 штаммов и с одной—6 штаммов и 4 штамма (№№ 8, 27, 29, 38) утратили способность агглютинироваться какой-нибудь одной сывороткой, и иногда той самой, (штаммы 29, 38), которой они агглютинировались вначале до предельного титра.

Музейные штаммы насчитывают уже значительно меньший процент стабильных штаммов. Это лишь 1 штамм (№ 5)—2,6%.

Повысил агглютинабильность здесь также только 1 штамм (№ 3) и то только с одной сывороткой. Но зато процент снизивших агглютинабильность высок—71%—27 штаммов.

И 9 штаммов 23,8% одновременно снижают и повышают способность агглютинироваться в зависимости от сыворотки введенной в опыт. И здесь снижение агглютинабильности с тремя сыворотками касается лишь 4-х штаммов; с двумя сыв.—10 шт. (наибольшее количество снизивших агглютинабельность штаммов) и с одной сывороткой—4-х и 9 штаммов потеряли способность агглютинироваться одной, двумя, а то и всеми тремя сыворотками.

Из всех 95 штаммов—10,5% остались стабильными. 14 штаммов—14,8% повысили агглютинабильность, 56 штаммов—59% ее снизили и 15 штаммов—15,7% вели себя разно в зависимости от сыворотки, которой они агглютинировались.

Где же объяснение тех изменений, которые произошли с нашими тифозными культурами в результате длительной непересеваемости? Нам кажется наиболее вероятным искать их в микробной диссоциации.

Под влиянием внешне-неблагоприятных условий микробная культура диссоциирует, переходя в новую стадию своего жизненного цикла и закрепляясь в новых типах, существенно отличающихся от исходного. Эти новые типы отличаются от исходного типа культуры своей биохимической активностью и даже антигенной характеристикой. Так Baerthlein наблюдал у диссоциировавшей культуры *B. paratyphi* потерю способности агглютинироваться специфической агглютинирующей сывороткой.

При длительной непересеваемости в нашем опыте, где налицо были и старение и голодание культуры, создались такие условия, которые стимулировали диссоциацию. В основном процесс диссоциации был направлен в сторону выделения менее активного биохимически и серологически (по отношению к исходной сыворотке) типа. Но наряду с этим наблюдался и обратный процесс. Выделились биологически более активные штаммы. Больше того, у нас наблюдались в одно и то же время и более и менее активные варианты, по сравнению с исходными штаммами. Это те штаммы, которые биохимически повысили свою активность, снизив ее серологически, повысили способность разлагать мальтозу, снизив ее для маннита и т. д.

Внешние условия—длительная непересеваемость только стимулировала процесс диссоциации, а в какую сторону он направляется определяется уже самой микробной клеткой, стадией ее жизненного цикла.

Практически это имеет то значение, что дает нам в руки метод, с помощью которого можно, выдержав сомнительную „тифообразную“ культуру, получить ее в том состоянии, которое нам знакомо и которое дает нам возможность ее диагносцировать. Сообщение д-ра Розена на последнем съезде микробиологов о нахождении им „тифоподобной“ культуры, которая со временем приобрела способность ферментировать маннит, служит тому доказательством.

В нашем опыте мы натолкнулись на неоднородность сывороток с которыми нам пришлось иметь дело. Не имея достаточных экспериментальных данных, чтобы установить причину этого явления, нам кажется все же вероятным, что объяснение его лежит в той же области микробной диссоциации. Если вспомнить, что при получении агглютинирующих сывороток, животное иммунизируется чаще всего музейными штаммами, т. е. теми самыми штаммами, которые по нашим данным являются наименее устойчивыми и легко диссоциируют, то станет понятной возможность получения различных сывороток иммунизацией животного индивидуально раз-

личными штаммами. Практически это имеет то значение, что становится необходимым при диагностике тифозной культуры работать несколькими агглютинирующими сыворотками, чтобы, сопоставив результаты, придти к более правильному выводу.

Выводы.

1. Среди обследованных нами 95 культур *B. typhi abd.* мы нашли 25 штаммов не ферментирующих мальтозу и 5 штаммов не ферментирующих маннит.

2. После длительного хранения без пересева изменились бродильные свойства наших культур. Оставаясь стабильными в отношении к глюкозе, галактозе, сахарозе и инулину, они сохраняют исходную способность ферментировать мальтозу и маннит лишь в 42,1% случаев, 34,7% культур снижает способность ферментировать эти углеводороды, 19% повышают ее и 4,2% культур дают различное изменение ферментации мальтозы и маннита (понижается способность ферментировать по отношении к мальтозе и повышается к манниту или наоборот).

3. Вследствие вышеуказанного мы считаем необязательным при диагностике тифозной культуры положительную реакцию ее на мальтозу и маннит.

4. Агглютинируя наши культуры тремя специфическими агглютинирующими сыворотками, приготовленными в трех разных бактериологических институтах РСФСР, мы получили различную способность этих сывороток агглютинировать наши культуры. Полное совпадение реакции с тремя сыворотками мы имеем у 25,3% культур, с двумя у 60% и совершенно разную реакцию у 14,7% культур.

5. Мы считали поэтому, что при диагностике тифозной культуры необходимо ставить реакцию агглютинации не менее чем с тремя сыворотками разных институтов, чтобы, сопоставив результаты, придти к относительно правильному выводу.

6. В результате длительного хранения без пересева остались агглютинабильно-стабильными 10,5% культур. Изменение агглютинабильности среди остальных культур ушло и здесь в сторону снижения ее — в 59%. В 14,8% наблюдалось повышение агглютинабильности и 15,7% культур изменили агглютинабильность разно, в зависимости от сыворотки, которой они агглютинировались.

7. Подвергнув „тифоподобную" культуру длительному хранению без пересева, вызвав таким путем изменение ее био-серологических свойств, можно получить ее в таком состоянии, которое позволяет ее классифицировать.

В заключение выражаю свою благодарность Д. К. Заболотному и П. П. Маслаковцу за руководство работой.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Müller. — Centr. f. Bacter. Orig. Bd. 58. S. 97, 1911. 2. Neisser — Centr. f. Bacter. Orig. 38 1906. 3. Weil и Felix. — Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 29, S. 24, 1920. 4. Ф. Гедлей.—Профилактическая мед. Приложение стр. 237, 1928. 5. Гартох, Шлосбергер и Иоффе. Микроб. Журн. т. 1, вып. 3. стр. 202, 1925 г. 6. Фишер.—Микроб. Журн. т. 2-й, вып. 3-й, стр. 212. 1926 г.

Об иммунизации per os.

Pfeiffer и Lubinski. (Бреславль)

Обычный до сих пор метод активной иммунизации, а именно подкожная вакцинация не пользуется большим успехом у широких масс населения. В единичных случаях создаются даже затруднения, которые естественно увеличиваются, когда при эпидемических вспышках приходится подвергать трехкратной прививке большие группы населения. В связи с этим за последние годы возобновлены были в широком масштабе опыты, основанные на наблюдениях Löffler'a над палочкой мышиного тифа, т. е. попытки заменять подкожную иммунизацию методом введения антигена *per os*. Возобновлением этих опытов мы обязаны Wassermann'y в Германии и Безредка во Франции. На основании выдвинутой ими теории местного иммунитета, они пытались применять вакцину местно. Многочисленные сообщения о хороших, менее удовлетворительных и даже безуспешных результатах этого опыта применительно к тифу, паратифу, дизентерии, а в новейшее время и в отношении других инфекций, основаны отчасти на данных экспериментальных, отчасти же на эпидемиологических наблюдениях, во время меньших или больших эпидемий. Единообразными эти результаты во всяком случае назвать нельзя, и необходима еще длительная исследовательская работа прежде, чем можно будет придти к определенным выводам.

Насколько затруднительно из эпидемиологических наблюдений делать правильное заключение о действительности определенного вида иммунизации видно из того, что и до настоящего времени еще оспаривается влияние на течение эпидемий брюшно-тифозных прививок, произведенных во время мировой войны.

Тем более должны быть взяты под сомнение наблюдения над мелкими, строго локализованными, внезапно возникающими эпидемиями, когда иммунизация большей частью проявляет свое действие лишь тогда, когда эпидемия, перевалив через вершину, близится к естественному концу. В таких случаях, конечно, почти невозможно утверждать, что *post hoc* равносильно *propter hoc*. На основании этого мы считали целесообразным вновь заняться экспериментальным изучением действия *per oral*'ного введения антигена. Мы воздерживаемся от критического освещения обширной литературы, посвященной этому вопросу, так как это будет сделано в другом месте.

В большинстве соответствующих работ доказательство успешного применения местной вакцинации основывалось на результатах последующего заражения иммунизированных животных, — из проявления заболевания или отсутсвия его делались соответствующие выводы. Мы не следовали этому пути, связанному с очень многими затруднениями и прежде всего недостаточно надежному, но ограничились определением в крови иммунизированных животных тех специфических изменений, которые обычно привыкли рассматривать, как проявление специфического иммунитета.

В виду того, что кролики при интравенозном введении даже минимальных доз холерной разводки реагируют энергичной выработкой антител, и в частности, бактериолизинов, нам казалось наиболее целесообразным остановиться как раз на этой инфекции. Столь чувствительно реагирующий организм должен бы, казалось, подобным же образом ответить и на иммунизацию *per os*.

Относительно примененной нами в работе методики следует коротко сказать следующее. Согласно указаний Безредка для достижения иммунизаторного эффекта при скармливании антигена необходимо предварительно сенсибилизировать слизистую кишечника, так как последняя только таким путем становится проходимой для антигена. Безредка применял для этого стерильную бычью желчь; Wassermann и Neuberg употребляли вместо желчи бензойный натр, который значительно приятнее для приема внутрь. Соответственно этому мы подвергли одну группу наших опытных животных после предварительного суточного голодания сенсибилизации желчью, вторую мы сенсибилизировали бензойным натром, третью группу — сапонином, в то время как четвертая не получила никаких сенсибилизирующих веществ. Такая сенсибилизация повторена еще раз после нового суточного голодания и через два часа после нее всем животным дано по 100 миллиграмм убитых нагреванием при температуре 60° холерных вибрионов в 5 куб. см физиологического раствора поваренной сили. Введение сенсибилизирующих веществ и антигена производилось при помощи зонда прямо в желудок. Так как даже при самом осторожном введении зонда не было уверенности, что при этом не наносятся мелкие повреждения эпителия, которые при чувствительности кроликов к парэнтеральному введнию вибриона могли повести к ложным выводам, мы ввели в опыт добавочный контроль. Две группы по два кролика скармливались после соответствующего голодания, но без предварительной сенсибилизации сухим или размоченным белым хлебом, содержащим соответствующее количество холерных вибрионов. Иммунизация повторена была еще два раза с промежутками в 7 дней, а через 10 дней после последней иммунизации у животных взята была кровь для серологического ее исследования. В качестве контроля для выяснения действия взятого нами в опыт холерного штамма один кролик получил однократное внутривенозное введение $^1/_{50}$ нормальной петли, что равнялось $^1/_{25}$ миллиграмма той же самой холерной взвеси. Испытание сывороток на содержание бактериолитических веществ производилось по методу Pfeiffer'a на свинках весом около 200 грамм с помощью штамма El — Tor, вирулентность которого равнялась $^1/_{10}$ нормальной петли.

Титрование сывороток животных дало следующие результаты. Обработка сапонином не оказала никакого действия; обработка бензойным натром дала сыворотку, границы действия которой лежали между 0,04 и 0,02; лучшие результаты дала обработка желчью — в этих случаях получались сыворотки с титром 0,005, но и скармливание без предварительной сенсибилизации дало результаты равноценные сенсибилизации желчью. У животных, получивших антиген путем скармливания с белым хлебом, частью не обнаружено никаких специфических изменений в сыворотке, частью же крайне незначительные. В противовес этому контрольное животное,

обработанное интравенозно, показало полную пригодность взятого штамма в качестве антигена — полученная от него сыворотка имела бактериолитический титр, равный 0,0005, т. е. такое количество ее было достаточно, чтобы предохранить морскую свинку от десятикратной смертельной дозы холерного вибриона. Из этих опытов для нас ясно следующее. Поскольку при *per oral'*ной иммунизации изложенной техникой удается даже достигнуть образование бактериолитических антител, количество их надо признать незначительным, особенно если принять во внимание очень большое количество введенного антигена (300 миллиграмм). Образование антител не носит вдобавок закономерного характера и может последовать в равной мере без предварительной сенсибилизации. Из опытов скармливания антигена с белым хлебом следует, нам кажется, заключить, что достигнутые в предыдущих опытах результаты основаны не на всасывании антигена через неповрежденную слизистую кишечника; правильнее предположить, что при иммунизации с помощью зонда наносятся небольшие повреждения слизистой, которые в первую очередь и являются причиной образования антител. Поэтому мы повторили часть наших опытов, причем для введения сенсибилизирующих веществ и антигена вместо зонда применялся способ скармливания из пипетки. Этот способ имеет тот недостаток, что дозировка антигена не может претендовать на одинаковую точность, как при пользовании зондом часть материала пропадает, вследствие сопротивления животного. Но мы не думаем, чтобы последнее обстоятельсто играло столь существенную роль при больших дозах антигена, ибо точная дозировка его уже потому иллюзорна, что мы не знаем, сколько его всасывается из кишечника.

При помощи пипетки мы сенсибилизировали по два кролика желчью и бензойным натром; следующая группа получила убитые холерные вибрионы без сенсибилизирующих веществ и, наконец, четвертая группа — живую культуру холерного вибриона без сенсибилизации. Количества введенного антигена и длительность иммунизации были такими же, как и в первой серии опытов. Результаты такой постановки опытов показали правильность нашего предположения, а именно, что действие антигена, повидимому, следует отнести за счет нанесения мельчайших повреждений на слизистой желудка при методе зондирования. Все животные, за исключением кормленных живым холерным вибрионом (о них будет сказано дальше) показали почти полное отсутствие бактерицидных антител. Из шести сывороток в двух совершенно нельзя было установить специфического действия, три — действовали в количестве 0,04, при чем доза в 0,02 оказалась недействительной, и только в одной единственной сыворотке границы титра лежали между 0,02 и 0,01. Отмеченная в последнем случае крайне слабая реакция опытного животного, возможно, зависела от того, что слизистая его легко давала спонтанные повреждения, которых нельзя было избежать. Значительно лучшие результаты дали те животные, которые были накормлены живой культурой холерного вибриона — у них был установлен бактерицидный титр в 0,0013.

Подводя итоги результатам всех наших исследований, мы должны сказать, что введение *per os* убитых холерных вибрионов не вызывает никакой выработки бактерицидных антител даже после предварительной сенсибилизации слизистой кишечника. То же обстоятельство, что это достигается при помощи живых холерных вибрионов, практически бесполезно, ибо об иммунизации людей живыми культурами холерного вибриона естественно не может быть и речи. Так как мы привыкли и имеем право считать, что образование бактерицидных антител в сыворотке является показателем наличия иммунитета, то мы должны сказать, что иммунизация *per os* не достигает цели. Остается, разумеется, возможность местной иммунизацией слизистой кишечника достичь некоторого предохранительного действия против болезни, но в пользу этого нет еще экспериментальных доказательств. Пока вопрос стоит так: нет достаточных оснований заменять иммунизацией *per os* испытанный способ иммунизации путем подкожных впрыскиваний.

Из Паразитологической Лаборатории Ленинградского Ветеринарного Института.

Кокцидия у песца.

Е. Ф. Растегаевой.

При исследовании испражнений животных Ленинградского зоологического сада нами была найдена кокцидия у песца (*Canis lagopus*) с Мурманского берега. Испражнения были взяты дважды: 10/X и 19/XI 1928 г. В первый раз после обработки их концентрированным раствором *NaCl*, кроме большого количества яиц глист, были найдены ооцисты, овальной, скорее яйцевидной формы, с ясно видимым микропиле, величиной в 18μ × 10,8—16,2μ.

Во второй раз из испражнений, взятых с пола помещения животного, были сделаны из слизистых комочков мазки и окрашены по Leishmann'y. При микроскопическом исследовании, на окрашенном фоне, были видны негативно окрашенные ооцисты, ясно видна оболочка их и четыре споры; остаточного тела в ооцисте нет.

Мы даем этой эймерии название, в честь знаменитого французского протозоолога F. Mesnil'я, *Eimeria mesnili n. sp.*

Из Киевского Сан.-Бак. Института и Научно-Исследовательского Института Микробиологиии Эпидемиологии.

Эпидемиологические наблюдения над эпидемией дизентерии на Волыни.

С. Н. Ручковский.

Коростышевский и Радомысловский районы, в которых работала экспедиция на эпидемии дизентерии в 1929 году, являются, как и вся вообще Волынь, старыми эпидемичными по дизентерии местностями. Просматривая сохранившиеся здесь с 1889 г. метрические книги, мы не редко в их „записях о смерти", находим кровавый понос, как одну из причин смерти не только детей, но и взрослых. Причем, судя по этим записям, на смену относительно благополучным годам, с единичными только случаями смерти от дизентерии, часто приходили годы, когда кровавый понос, как причина смерти в том или другом селе, занимал целые страницы этих книг. Пройдет неблагополучный год и снова дизентерия занимает только маленькое, скромное место в книге „записи о смерти" этого села, с тем, чтобы через несколько лет опять занять в ней почетное место. Итак, сорок лет тянется непрерывной волной дизентерия на Волыни, с периодическими, то более, то менее крутыми подъемами ее, обусловленными появлением эпидемических вспышек, начало которых почти всегда приходится на летние месяцы, — июнь — август, а конец, нередко, теряется в декабре месяце.

Характерно, что вспышки Волынской дизентерии в одном и том же населенном пункте, длятся, в период соответствующего сезона, в течение одного года, и, обычно, не повторяются кряду два года. Не наблюдаются они и в следующие ближайшие годы, если, судя по количеству умерших от дизентерии, вспышка достигала значительных размеров.

Мы не могли отметить какой-либо строгой закономерности в чередовании эпидемий дизентерии, но совершенно определенно выступала зависимость их появления от ранее проделанных вспышек: после тяжелых эпидемий, новые вспышки появлялись не раньше, чем через 3 — 5 лет в одном и том же селе.

Некоторые годы особенно выделялись большим количеством зарегистрированных случаев смерти от дизентерии и количеством пораженных ею сел. Такими годами для Коростышевского района были 1903, 1923 и отчасти 1927 г. г. Интересно, что повидимому, тем большие размеры приобретали вспышки в селах и тем тяжелее

они протекали, чем больший промежуток времени отделял их появление от ранее бывших вспышек в этих же селах.

Не вся территория Коростышевского и Радомысльского районов носила одинаковый характер поражения дизентерией. Особенно заметно это по Коростышевскому району, который по своим природным свойствам делится на две приблизительно равные части: северную — степную, с суглинисто-песчаной почвой и южную — лесную, болотистую, с супесками. В южной лесной части Коростышевского района, судя по этим материалам за сорок лет, дизентерия не давала таких тяжелых вспышек, как в северной степной полосе района. Зато здесь она и не прекращалась. Среди же сел степной части района нередко можно встретить такие, которые в течение целого ряда лет бывают свободны от дизентерии, но при появлении ее дают тяжелые вспышки. Создается такое впечатление, как будто территорией, где прочно обосновалась дизентерия, является южная лесная полоса Коростышевского района и отсюда она периодически распространяется и на северную степную часть района.

Трудно сказать, чем обусловлено преимущественное поражение лесной полосы. Во всяком случае, оно не случайно, как не случайно и то, что вообще вся Волынь — покрытая лесами, с высоким стоянием почвенных вод, является тем местом, где дизентерия, употребляя образное выражение — „свила себе прочное гнездо".

Мы склонны, до некоторой степени, поставить это явление в зависимость от бытовых особенностей. Мало пригодная для хлебопашества земля лесной полосы Волыни обусловила развитие здесь скотоводства. С наличием скота связано накопление большого количества навоза, который, не находя здесь достаточного применения, как удобрение, скопляется вблизи жилья и создает таким образом благоприятные условия для массового размножения мух, несомненно, играющих большую роль в распространении дизентерии.

Большое количество обследованных нами больных из населенных пунктов лесной полосы, с хуторным типом планировки, живущих, совершенно обособленно, в каждой усадьбе с отдельным колодцем, где совершенно определенно можно было исключить предшествующий заболеванию контакт с больными, заставляет нас видеть в мухах, которых вблизи жилья таких лесных хуторов бывает огромное количество, главного агента переноса дизентерии. Это предположение нашло известное подтверждение в произведенных экспедицией исследованиях мух из очагов на присутствие в них бактериофага, которое показало, что в этих случаях мухи в большом проценте содержат бактериофаг, а следовательно могут явиться и переносчиками вируса дизентерии.

Возможно, известное значение имеет и экономический фактор в преимущественном поражении лесной полосы дизентерией, население которой, сравнительно со степной, является более бедным и менее культурным.

Что касается бактериологического диагноза Волынской дизентерии, то в этом отношении мы не имеем систематических наблю-

дений, относящихся к прошлым годам. Но во всех тех случаях, где бактериологический диагноз устанавливался, возбудителем Волынской дизентерии всегда оказывалась палочка Shiga-Kruse. (Клейн в 1904 г. и в 1911 г., Солитерман в 1923 г. в Радомысльском районе, нами в 1924, г. Дроботько в 1927 г.).

Последняя вспышка дизентерии в Коростышевском и Радомысльском районах в 1929 г., на которой работала экспедиция, началась в с. Козиевке, Коростышевского района. Село это в 350 дворов, с 1696 жителями, отстоит от районного центра м. Коростышева на 6 верст. Расположено оно на левом берегу Тетерева.

Первое заболевание появилось в семье крестьянина *П.*, где 10/VII — 20 г. заболел его сын, мальчик 11 лет, а затем последовательно переболела вся семья, включая и самого *П.*, состоящая из 5-ти человек. В двух случаях заболевание закончилось смертельным исходом.

Установить занос инфекции в семью *П.* откуда-либо из других сел нельзя было. Последние 3 года с. Козиевка было благополучным по дизентерии. В 1926 и 1927 г. в нем было зарегистрировано только по 1 заболеванию, в 1928 г. — 4 случая дизентерии.

Так как установить занос инфекционного начала в семью *П.* из другого села нельзя было, можно предположить, что заражение произошло от бациллоносителя. Это предположение тем вероятнее, что в 1928 г. в соседней хате были больные дизентерией. От *П.* инфецировалась семья соседей (контакт), где погибло от дизентерии двое детей.

Эти два очага дизентерии, явились источниками новых случаев заражения. К концу работ экспедиции селение Козиевка, уже закончившее вспышку, дало 54 случая зарегистрированных и выявленных заболеваний дизентерией.

До 1929 г. эпидемия в с. Козиевке была в 1903 г., когда за два месяца — июнь и июль, от нее пегибло 24 человека. С тех пор, до последней вспышки в 1929 г. в селе почти ежегодно наблюдались единичные случаи заболеваний дизентерией и только в 1929 г., через 26 лет, эпидемия повторилась.

Уже через несколько дней, а именно 18/VII, первый случай заболевания дизентерией регистрируется в Коростышеве. Установить непосредственную связь этого первого случая заболевания с Козиевской вспышкой нельзя было, но возможность такого заноса весьма вероятна.

Скверное санитарное состояние Коростышева, как впрочем и громадного большинства подобных ему местечек, наряду с значением его для всего района как бытового центра, представило широкую возможность для заноса заразного начала дизентерии из Козиевки и распространения ее через Коростышев по всему району. Особенно большое значение в этом отношении должны были сыграть ярмарки в Коростышеве, на которые съезжались почти со всех сел района.

Неудовлетворительное водоснабжение, антисанитарное состояние базара, отсутствие отхожих мест в местечке; скучившиеся и прилепившиеся одна к другой без всякой системы и всякого плана

груды построек, лишенных не только зеленых насаждений, но и дворов; узенькие, кривые переулки, совершенно непроходимые из-за массы экскрементов, зловонных луж и различных отбросов, — явились чрезвычайно благодарной почвой для развития эпидемии дизентерии в Коростышеве, а отсюда и дальнейшего распространения ее по району.

Из 7052 человек населения Коростышева в течение относительно небольшого промежутка времени заболевает дизентерией 142 человека, причем пораженными районами оказывается центр местечка — базарная площадь с примыкающими к ней улицами и одна из окраин, расположенная по склону высокого берега реки Тетерева.

Еженедельные большие ярмарки в Коростышеве, пораженном дизентерией, как мы указали, явились прекрасным передаточным пунктом, по которому шло обсеменение района дизентерией. Появляясь в селе, дизентерия то прочно обосновывалась в нем и давала вспышку, то ограничивалась только спорадическими единичными заболеваниями.

Всего в Коростышевском районе оказалось 45 сел с зарегистрированными в них случаями дизентерии, что составляет около 50% всех населенных пунктов района. Чем объяснить различную степень поражения сел дизентерией в Коростышевском районе?

Экономика, быт села, повидимому, в этом случае особой роли не играли, так как приблизительно они являлись одинаковыми, как в очень пораженных селах, так и в тех, где дизентерия ограничивалась только единичными заболеваниями.

Имеющиеся в нашем распоряжении материалы свидетельствуют об огромном значении ранее проделанных вспышек. Там, где 2 — 3 года тому назад была значительная вспышка дизентерии, эпидемия, во всяком случае широкого распространения не получала и обычно ограничивалась даже только единичными заболеваниями. Повидимому, толщина прослойки из иммунного населения, являлась одним из основных факторов сдерживающих развитие эпидемии. Все остальные моменты, могущие играть определенную эпидемиологическую роль в распространении дизентерии, на основании наших материалов, во всяком случае, большого значения не имели. Так, хотя одним из максимально-пораженных сел дизентерией и было селение Глинцы, отличающееся исключительно скверным водоснабжением (на все село имелось два неудовлетворительных в санитарном отношении колодца и две копанки), находящиеся в вопиющем санитарном состоянии даже для нашего села, которое далеко еще от того, чтобы похвалиться хорошими колодцами. Тем не менее и здесь заражение дизентерией, как показало нам обследование, шло не через воду, а путем контакта и, повидимому, при участии мух. Это видно было по характеру кривой заболевания по дням, по локализации вспышки и по последовательности поражения дизентерией соседних хат — по движению ее от хаты к хате. Об участии мух в переносе заразного начала можно было думать в тех случаях, где, несмотря на совершенное отсутствие контакта с семьями где были больные, все же происхо-

дило заражение. Известным основанием для последнего предположения нам послужил и тот большой процент (20%) зараженных бактериофагом мухи, которые были обнаружены нами в пораженных дизентерией очагах.

Мы не можем указать на определенную причину, вызвавшую ту большую вспышку эпидемии дизентерии, какая наблюдалась в 1929 г. в Коростышевском и Радомысльском районах, этих старых эпидемичных по дизентерии местностях, в которых дизентерия не переводится никогда и только периодически затихает, с тем чтобы затем снова разгореться вспышкой, но известное значение, мы все же склонны приписать в распространении дизентерии тому невероятному количеству мух, какое летом 1929 г. наблюдалось здесь. Огромные залежи навоза, бережно накопляемые селянами в своих усадьбах в течении двух лет, в ожидании землеустройства, явились прекрасными местами для выплаживания мух, которые затем в несметных количествах наводняли хаты.

Общие скверные санитарные условия на селе и плохое питание массы селянского населения, дополненные обилием мух, суммируясь могли определить тот значительный подъем эпидемической кривой дизентерии, который имел место в 1929 г. в Коростышевском и Радомысльском районах. Возможно, что и метеорологические условия определенным образом отразились на этой кривой. Особенностью лета 1929 г. был жаркий и засушливый август. Установить точно цифру переболевших дизентерией в Коростышевском и Радомысльском районах — невозможно. Крепки еще у крестьянина старые традиции — в свободные от работы дни посещать больницу и при появлении серьезного заболевания не обращаться за медицинской помощью. Охватить же все села для подворного их обследования, когда только в одном Коростышевском районе их было 45, было невозможно. Известное представление о размерах вспышки могут дать следующие цифры: в Коростышевском районе за август и сентябрь м-цы было зарегистрировано 463 случая дизентерии, а по Радомысльскому району за те же месяцы было зарегистрировано 115 случаев. Начавшись в Коростышевском районе в июле месяце, дизентерия наблюдалась в 27 случаях в этом районе еще в ноябре. Смертность за период первых двух с половиной месяцев эпидемии выразилась в цифре 11,5%. Этот процент смертности относится только к госпитализированным больным. Тяжесть эпидемии не везде была одинаковой. Особенно своим тяжелым характером отличались заболевания в г. Радомысле. Обычно в начале появления вспышки в селе, заболевания протекали более тяжело, нежели к концу ее, когда тяжелые случаи были скорее редким исключением. Что касается вспышки дизентерии в Радомысльском районе (то здесь первые заболевания появились месяц спустя (13/VIII) после того, как случаи дизентерии уже были отмечены в Коростышевском районе. Вспышка в Радомысльском районе началась с селения Глинец. Из этого села дизентерия распространилась по другим населенным пунктам Радомысльского района, идя с юга на север. Уже 4/IX — она достигает г. Радомысля, где за короткий промежуток времени дает 19 забо-

леваний. Пройдя в этом направлении Радомысльский район, дизентерия доходит до Малинского района, Коростенского округа, где первые заболевания отмечаются в двадцатых числах сентября.

Вспышка дизентерии в Радомысльском районе явилась продолжением эпидемии Коростышевского района. Таким образом селение Козиевка, Коростышевского района, явилось тем пунктом, откуда начавшаяся эпидемия распространилась не только на Коростышевский, но и на Радомысльский и Малинский районы.

Наряду с распространением в северном направлении, дизентерия с Коростышевского района движется и на восток и еще раньше чем она достигла границ Радомысльского района, она появилась в с. Вильня, Брусиловского района, Киевского округа. Таков тот сложный концентрический путь распространения дизентерии, какой она проделала, выйдя из первоначального пункта своего возникновения в селе Козиевке и последовательно охватив несколько районов 3-х округов — Волынского, Коростенского и Киевского.

Интересно, что приблизительно одновременно с появлением двух случаев дизентерии в с. Козиевке, Коростышевского района, совершенно независимо от них, в с. Горбуново, Радомысльского района появляется очаг. Но очаг этот в противоположность первому случаю дизентерии, возникшему в селе Козиевке, дает только небольшую вспышку, которая скоро прекращается, ограничившись поражением нескольких ближайших сел. Но вот, вышедшая из Козиевки вспышка дизентерии, доходит до Радомысльского района и там, где так недавно еще угасла вспышка дизентерии из Горбунова, не найдя, казалось бы, необходимых для нее условий, дизентерия из Козиевки не только проходит район, но и далеко уходит за его пределы. Так как условия оставались теми же, то можно думать, что различный характер вспышек был обусловлен различием биологических свойств сбоих вирусов.

Эпидемия дизентерии в Коростышевском и Радомысльском районах поражала преимущественно детей, которые составляли 53,2% всех больных. По возрастам больные первой половины эпидемии распределялись следующим образом.

От 1 года до 4-х лет	26,2%	От 15 лет до 19 лет	8,9%
		„ 20 „ „ 29 „	15,8%
„ 5 лет „ 9 „	18,3%	„ 30 „ „ 39 „	9,7%
		„ 40 „ „ 49 „	6,2%
„ 10 „ „ 14 „	8,7%	„ 50 „ и старше	6,2%
Итого . .	53,2%	Итого . .	46,8%

Из таблицы видно, что наиболее уязвимыми были дети от 1 до 4-х лет и затем от 5 до 9 лет. Начиная от 10 лет дети составляют приблизительно такой же процент больных, как и взрослые.

Возбудителем этой эпидемии, как и прошлых эпидемий на Волыни, была палочка Shiga-Kruse. Во всех случаях, где ее удавалось выделить (приблизительно в 70% исследованных испражнений) она вела себя совершенно типично для дизентерии типа Shiga и хорошо агглютинзировалась специфической сывороткой. Из зна-

чительного количества штаммов (около 300), только в 20% была получена палочка по своим биохимическим и агглютинабильным свойствам отличающаяся от типа Shiga. По отношению к углеводам она вела себя также, как дизентерия типа Shiga-Kruse но давала индол. Этот тип дизентерии (Schmidt-Штуцера) [1]) не агглютинировался сывороткой Shiga.

Все больные, у которых был выделен тип дизентерии или, правильнее — парадизентерии Штуцера, были из Коростышева

Интересна история появления здесь на Волыни дизентерии вызванной палочкой Штуцера. В Коростышев на дачу приехала из Киева семья с ребенком, который на следующий день после приезда заболел кровавым поносом. От этого больного ребенка заразилось еще несколько детей, близких соседей и, таким образом, появился маленький очаг. Очаг этот не перешел за пределы того небольшого района дачной местности, куда был занесен первый случай дизентерии Штуцера и таким образом, нисколько не изменил характера старой Волынской дизентерии, эпидемии которой, как показывают бактериологические исследования с 1904 г. всегда вызывались палочкой Shiga, повидимому, прочно здесь обосновавшейся.

---

[1]) Изучение выделенных штаммов производится и этому вопросу будет посвящено особое сообщение.

Из Одесского Бактериологического Института имени И. И. Мечникова.

Эпидемия эризипелоида в Одессе.

В. К. Стефанский и А. А. Гринфельд.

В 1884 г. Rosenbach описал у человека заболевание, названное им эризипелоидом. Возбудителем его является палочка свиной рожи (*B. erysipelatis suum).* Эта палочка, как показали дальнейшие исследования, может не только сохраняться, но и размножаться во внешней природе (Hesse и Marmorstein). Размножение происходит и в почве, если в ней имеется щелочная реакция. Описываемый бацилл вызывает рожу свиней — острое заболевание, протекающее по типу септицемии. Эту же бактерию неоднократно выделяли у больных коров, ягнят, кур, уток и голубей, страдавших самыми разнообразными процессами. Находили ее часто в мясе, особенно при его загнивании, также в разлагающихся органах здоровых животных. Палочки в этих случаях проникали туда из кишечника уже после смерти, так как в органах свежих трупов их не обнаруживали.

Эризипелоид у человека протекает вообще, как местное заболевание, локализирующееся обычно на руках, реже на лице. За последнее время описано несколько случаев и общего заражения человека палочкой свиной рожи (Prausnitz), протекавшего при явлениях сепсиса.

Эризипелоид представляет редкое заболевание, всего в литературе, насколько нам известно, упоминается о 100 — 150 случаях этой болезни, притом появлявшихся спорадически. Поэтому, наблюдавшаяся нами довольно большая эпидемическая вспышка эризипелоида представляет интерес и заслуживает описания.

Ежегодно весной в Одессу доставляют на парусных судах из районов Днепра и Буга большое количество пресноводной рыбы — судака. В апреле и мае 1929 г. в Одессе начали наблюдаться своеобразные заболевания у лиц, близко соприкасавшихся с этой рыбой. Болели хозяйки, кухарки, рабочие консервных фабрик. После укола плавником или зубом судака, что часто случалось при чистке рыбы, спустя 1—2 дня появлялось жжение, иногда зуд в области ранки. По прошествии нескольких часов там же замечалось припухание и покраснение, точнее порозовение кожи, спустя сутки достигавшее размеров 20 коп. монеты. Пятно несколько возвышалось над поверхностью окружающей кожи, имело вид как-бы бляшки, иногда одновременно появлялись 2—3 пятна. Пораженные места очень зудели, иногда были болезненны при ощупывании. Кожные покровы не были инфильтрированы, а скорее отечны. Одновременно можно было отметить припухание и болезненность суставов пальцев, движения которыми были затруднены.

В дальнейшем краснота распространялась довольно медленно, напр., с концов пальцев до области запястья она доходила в течение двух недель. Краснота не представлялась сплошной, а имела

вид больших пятен, местами сливающихся. Если процесс локализировался на одном пальце, то он обычно переходил на соседние, а затем на ладонь или тыл кисти, после чего краснота начинала постепенно бледнеть и затем исчезала бесследно. Перехода на предплечье не замечалось. Продолжительность болезни в среднем была 3—4 недели. Температура у большинства оставалась нормальной, у немногих в первые дни носила субфебрильный характер. Общее состояние совершенно не страдало. Из расспроса выяснилось, что судак, с которым манипулировали заболевшие, был вполне свежим, после употребления его в пищу гастрических расстройств ни у кого не наблюдалось.

Описанная картина по своему течению очень напоминала эризипелоид. Особенность заключалась только в том, что у наших пациентов в стадии регрессирования болезни пораженные места не принимали синебагровой окраски. Всего под нашим наблюдением находилось 35 больных, в городе же за апрель и май переболело не менее 200 человек. У всех процесс локализировался в области кистей.

Бактериологическое исследование подтвердило клинический диагноз эризипелоида. Материал у больных мы добывали следующим образом. По краю красноты интрадермально вкалывалась игла шприца и вводилось в кожу 0.5 куб. см стерильного физиологического раствора *NaCl*. Затем, не вынимая иглы, насасывали шприцем тканевой сок. Обычно удавалось добыть 1—2 капли жидкости, которую засевали на нейтральный агар. Посев был произведен у 6-ти больных. У одной женщины взятый на 7 день материал дал рост после 48-часового пребывания в термостате. В посеве найдена очень маленькая грам-позитивная палочка, которая росла на агаре в виде мелких прозрачных колоний. На желатине вдоль укола она давала помутнение с отростками во все стороны, напоминающее щетку для чистки стекол. При введении культуры белым мышам в кожу и под кожу животные погибали через 3 суток, причем из органов выделялась в чистом виде впрыснутая палочка. Мыши, получавшие одновременно под кожу 0.2 суточной агаровой культуры и 0.1 куб. см сыворотки против рожи свиней, оставались здоровыми, контрольные же погибали спустя 2—3 дня. Бактерия оказалась патогенной и для голубей, при подкожном заражении они гибли через 2—3 суток. Наконец, выделенная от больной эризипелоидом культура агглютинировалась (1:1000) сывороткой против рожи свиней Херсонского Ветеринарного Института так же, как и присланная нам из Института Экспериментальной Ветеринарии проверенная разводка возбудителя рожи свиней. На основании произведенных исследований мы приходим к выводу, что от больной эризипелоидом выделен *B. erysipelatis suum*.

Эпидемия эризипелоида в Одессе очевидно развилась благодаря массовому заражению судака палочкой свиной рожи, чего в прошлые годы никогда не наблюдалось. Даже спорадические случаи этой болезни в Одессе встречались крайне редко. При каких условиях произошла инфекция рыбы выяснить трудно.

Из Института инфекционных болезней им. Мечникова — Москва.

Диссоциация бацилла дизентерии Shiga-Kruse

Е. Ф. Трушина и Е. Г. Королева.

Диссоциация бацилла дизентерии Shiga-Kruse была описана Arkwrigth в 1921 г. вместе с изученными им другими микробами кишечно-тифозной группы. Arkwrigth установил, что *S* и *R*-формы пал. Shiga как антигены различны, обе убивают кроликов в малых дозах при интравенозном и подкожном введении. Характер агглютинации у них также неодинаков: *S* агглютинируется в виде крупных зерен, которые при встряхивании почти не разбиваются; *R* дает осадок из очень мелких зернышек, совершенно разбивающихся при встряхивании. Агглютинацию в виде крупных хлопьев у *R* форм пал. Shiga Arkwright'y наблюдать не приходилось. Weil и Felix в 1917 году описали у *B. proteus* два антигена: *O* — устойчивый к нагреванию и агглютинирующийся мелкими зернами и „*H*" — неустойчивый к нагреванию и агглютинирующийся крупными хлопьями. Позднее то же было описано для *B. t. abd.*, *paratyphi B, Gaertner.* этими же авторами и другими (Braun и Schaeffer, Feiler, Arkwright u Goyle). Обычная лабораторная культура содержит оба антигена, из них один происходит из эктоплазмы бактерий, другой — из эндоплазмы. Arkwright и Goyle отождествляют *O* — антиген с *S*-формой, термостабильной и агглютинирующийся зернами, и *H* с *R* термолябильным антигеном, агглютинирующимся хлопьями. В наблюдениях указанных выше авторов должно быть отмечено существенное несоответствие. Оно заключается в том, что *R* — форма B. Shiga никогда не агглютинируется крупными хлопьями и не имеет жгутов, это даже дало повод Weil и Felix предположить у B. Shiga один *O*-антиген. В новейшей литературе есть указание что B. Shiga имеет жгутики в рудиментарном состоянии (Speth и Schneider), следовательно, *H*-антиген в ней может присутствовать лишь в очень небольшом количестве. Если при процессе диссоциации некоторые микробы теряют подвижность (*B. t. abd.*, *B. proteus*), то можно допустить и обратное явление: развитие в процессе диссоциации жгутов, находившихся до этого в зачаточном состоянии.

Мы изучали диссоциации на следующих типичных штаммах B. Shiga: № 30, полученном в 1929 г. из Контрольного Института в Москве, № 918 — из Ленинградского Института Экспериментальной Медицины в 1928 г., № 8 — из Берлинского Коховского

Института в 1924 г., № 149 — из Харьковского Института в 1928 г., *БХ* — или Берлин — Харьков, из Харьковского Института в 1926 г., № 5043 — атипичный штамм из своей коллекции. При диссоциации этих культур получены три формы колоний — *S*, *R* и *RP*, последняя форма — новая, еще не описанная в литературе, *RP* — или *Rough paratyphus* т.-е. *R*-форма с биохимическими свойствами паратифа. Три формы получены из следующих культур: 8, 918, *БХ* и 5043; из культур 149 и 30 получены две формы — *S* и *R*.

Методика. — Для работы употреблялся простой бульон Hottinger'a $P_H = 7{,}3-7{,}4$ и простой агар той же щелочности. *S*-форма получалась из исходной культуры путем выбора наиболее гладкой колонии.

R и *RP*-формы получались путем длительного выращивания в бульоне при 37°С одной колонии исходной культуры с пересевом каждые 4—5 суток.

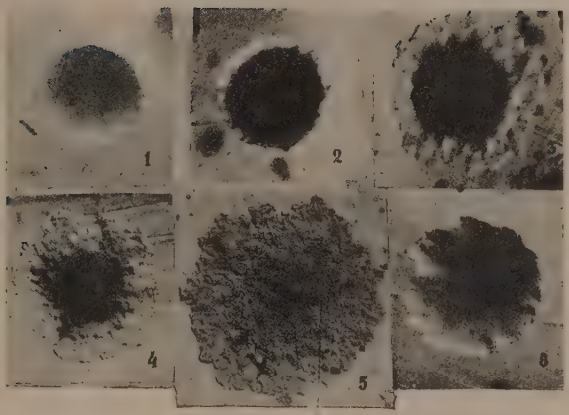
Бульонная культура каждый раз сеялась на чашку Petri и выросшие через сутки колонии изучались под лупой. Для дальнейшего выращивания в бульоне выбиралась наиболее морщинистая колония.

При таких повторных пересевах, бульон-агар-бульон и т. д., получались во все более и более преобладающем количестве колонии *R*-формы; в дальнейшем они постепенно превращались в формы, названные нами *RP*. Наблюдавшиеся при этом изменения формы колоний представляются в следующем виде: сначала небольшая зазубренность края, затем, хорошо выраженный, кружевной ободок вокруг гладкого центра, дальше совершенно плоские, сухие прозрачные от краев до центра колонии (*R*-формы). При дальнейших пересевах внутри плоских колоний (*R*) появляется маленький плотный центр; далее центр этот расширяется, кружевной ободок уменьшается и исчезает; получаются снова плотные, влажные колонии, но другого характера, чем *S*, с шероховатой поверхностью и неровным краем (См. рисунки №№ 1—6 и 10—13). Это — колонии, так называемой *RP* формы. Для получения из исходной культуры *RP*-формы требуется 12—25 пассажей.

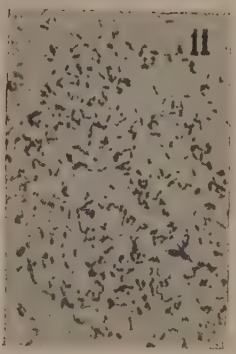
Биохимические свойства S, R и RP форм. *S*-форма сохраняет все свойства исходной культуры B. Shiga.

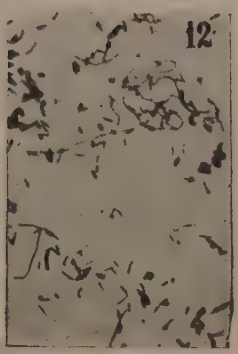
R — форма — неподвижная, грам-негативная палочка, образует осадок в бульоне, оставляя его прозрачным, легко оседает из взвеси в физиологическом растворе соли, разлагает с развитием кислоты, но не газа, те же сахара, что исходная культура и *S*-форма.

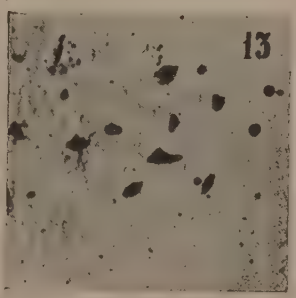
RP грам-негативная, длинная палочка, подвижная; при окраске по методу Peppler обнаруживаются тонкие, нежные жгутики, расположенные перитрихиально. Эта форма отличается обильным ростом на питательных средах. В бульоне образует равномерную муть, при чем через несколько дней у стенки на стекле появляется нежная голубоватая пленка. На агаре — влажный рост. Желатины не разжижает, молока не свертывает, индола не образует, интратов в нитриты не переводит. На агаре Knorr'a образует валики, на агаре с 1% раффинозы — дочерние колонии. Разлагает с развитием кислоты и газа следующие углеводы и спирты: глюкоза, маннит, мальтоза, левулеза, сорбит, инулин, ксилоза. галактоза, дульцит и арабиноза *RP* — дает в физиологическом растворе устойчивую взвесь.


1
2
4
5
6

10


11


12


13

Антигенные свойства.

Иммунизацией кроликов были приготовлены антисыворотки форм *S* и *RP*. Отмеченное прежними авторами антигенное различие *S* и *R*-форм, подтверждается в наших опытах в отношении *S* и

Табл. 1.

Агглютинация сыворотками *S* и *RP* штаммов из колоний типа *S* и *RP*.

Культуры	Сыворотки											
	8_S		8_{RP}		BX_S		BX_{RP}		5043_S		5043_{RP}	
	S	*RP*	*S*	*RP*	*S*	*RP*	*S*	*RP*	*S*	*RP*	*S*	*RP*
1: 100	++++	−	++	++++	++++	−	−	++++	++++	++	+	++++
1: 500	++++	−	±	++++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 800	++++	−	±	++++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 1000	++++	−	±	++++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 2000	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 3000	++++	−	−	+++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 4000	++++	−	−	+++	++++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 5000	+++	−	−	+++	++	−	−	++++	++++	−	−	++++
1: 6000	++++	−	−	++	+	−	−	+++	++++	−	−	++++
1: 7000	+++	−	−	+	−	−	−	+++	+++	−	−	++++
1: 8000	+++	−	−	+	−	−	−	++	+++	−	−	+++
1: 9000	++	−	−	−	−	−	−	−	+++	−	−	++
1:10000	++	−	−	−	−	−	−	−	+++	−	−	−
1:15000	−	−	−	−	−	−	−	−	++	−	−	−
Контроль	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Табл. 2.

Агглютинация сывороткой *RP* (исходный штамм № 8) штаммов из колоний *S* и *RP*.

Культуры	8_S	5043_S	BX_S	918_S	8_{RP}	5043_{RP}	BX_{RP}	918_{RP}
1:100	++	++	−	+	++++	++++	++++	++++
1:500	+	−	−	−	++++	++++	++++	++++
от 1: 800 до 1:2000.	−	−	−	−	++++	++++	++++	++++
Контроль	−	−	−	−	−	−	−	−

RP агглютинацией со специфической сывороткой, реакцией и опытами насыщения по Castellani. *S* — антигены совсем не агглютинируются *RP* сыворотками или лишь в разведении 1:100 при титре сывороток в 5—10 000 (см. табл. 1, 2, 3). Также ведут себя

Табл. 3.

Агглютинация сывороткой *S* (исходный штамм 8) бактерий *S* и *RP* формы различных штаммов.

Культуры	Сыворотки							
	8_S				8_S			
	8_S	5043_S	BX_S	918_S	8_{RP}	5043_{PR}	BX_{RP}	918_{RP}
1:100	++++	+++	++	++	—	+	—	—
1:500	++++	—	+	+	—	+	—	—
от 1:800 до 1:200.	++++	—	—	—	—	—	—	—
Контроль	—	—	—	—	—	—	—	—

RP антигены по отношению к *S* антисыворотками. В опыте со связыванием комплемента *RP* антисыворотки дают полную или почти полную задержку гемолиза с *RP*-антигенами и гемолиз с *S* антигенами. *S* — сыворотки дают связывание комплемента только с *S* антигенами и полный гемолиз с *RP* антигенами (см. табл. 4).

При абсорбции по методу Castellani *S* и *RP* не извлекали агглютининов друг для друга.

Табл. 4.

Реакция Bordet et Gengou.

Сыворотка	Антигены						
	8_S	8_{RP}	5043_S	5043_{RP}	BX_S	BX_{RP}	Контр. сыворот.
8_S	+++	—					—
8_{RP}		+++					—
5043_S . . .			++++	—			—
5043_{RP} . . .			—	++++			—
BX_S					++++	—	—
BX_{RP} . . .					—	++	—
Двойная доза антигена	—	—	—	—	—	—	—

Кроме того были приготовлены сухие микробные тела по методу O'Brien и испытаны на мышах внутривенным введением, при чем *RP* убивала мышей в меньших дозах и в более короткий срок чем *S* форма.

Дальнейшее изучение RP формы.

Для дальнейшего выяснения антигенных свойств *RP* — формы поставлена была агглютинация *S* и *RP* сыворотками со следующими микробами кишечно-тифозной группы: *B. dysenteriae Flexner, Hiss, Strong, par. B. Schomttülleri, par. B. Breslau, par. A., par.* № 1, *par.* № 2, *B. Morgan, sui pestifer, binneu, B. Gaertner, t. abdom., B. faecalis alcaligenes.*

Табл. 5.

Агглютинация сыворотками *S* **и** *RP* **культур B.** *par. B Schottmüll., Breslau par. A., t. abd.*

Культуры	Сыворотки									
	8_{RP}					8_S				
	8_{RP}	*par. B. Schott.*	*par. B. Breslau*	*par. A.*	*t. abd.*	8_S	*par. B. Schott.*	*par. B. Breslau*	*par. A.*	*t. abd.*
1 : 1 000 .	++++	+++	++	—	—	++++	—	—	—	—
1 : 3 000 .	++++	++	—	—	—	++++	—	—	—	—
1 : 5 000 .	++	++	—	—	—	++++	—	—	—	—
1 : 10 000 .	—	++	—	—	—	++	—	—	—	—
1 : 15 000 .	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Табл. 6.

Агглютинация сывороткой *par B Schottmüller.* **(титр 1 : 60.000) культур** *Shiga S* **и** *RP*-**форм.**

Культуры	Сыворотки							
	B. par. B. Shottmülleri							
	5043_{RP}	BX_{RP}	918_{RP}	8_{RP}	5043_S	BX_S	913_S	8_S
от 1 : 100 до 1 : 10 000 . .	++++	++++	++++	++++	—	—	—	—
1 : 15 000 . . .	+++	+	±	+	—	—	—	—
1 : 20 000 . . .	+++	+	—	+	—	—	—	—
1 : 30 000 . . .	++	—	—	—	—	—	—	—
1 : 40 000 . . .	±	—	—	—	—	—	—	—
1 : 60 000 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль . . .	—	—	—	—	—	—	—	—

Все они не агглютинировались ни *S* ни *RP* сыворотками, за исключением *B. par. B. Schottmüll. u. Breslau*, которые дали агглютинацию с *RP* сыворотками (см. табл. 5, 6, 7) *B. par. B. Breslau*

Табл. 7.

Отношение к нагреванию *RP* антигена

Культуры	Сыворотки					
	8_{RP}		BX_{RP}		$5\,043_{RP}$	
	Не гретая	Гретая	Не гретая	Гретая	Не гретая	Гретая
1: 100 . . .	++++	++++	++++	++	++++	+++
1: 500 . . .	++++	++	++++	++	++++	++
1: 1 000 . . .	++++	++	+++	++	++++	++
1: 3 000 . . .	+++	+	++	++	+++	++
1: 5 000 . . .	++	−	−	++	++	+−
1:10 000 . . .	−	+	−	+−	+	+−
1:15 000 . . .	−	−	−	++	−	++
Контроль . .	−	+	−	++	−	++

до 1:1 000, *B. par. Schottmüll.* до титра сыворотки. Слабую агглютинацию только с *RP* сыворотками (1:500 и 1:800) дали культуры Gärtner'a. Была поставлена также агглютинация *S* и *RP* антигенов с сыворотками *B. par. B. Schottmüll.* (титр 1:60 000), *Breslau* (титр 1:4 000), *par. A* (1:15 000), *t. abd.* (1:15 000). Ни один *S*-антиген не агглютинировался ни одной из названных сывороток. Все *RP*-антигены дали агглютинацию с сывороткой брюшного тифа и паратифа А от 1:100 до 1:1000. С *par. B. Breslau* 1:4,00 и с сывороткой парат. *B. Schottmüller.* от 1:20 000 до 1:40 000. Агглютинация с другими сыворотками, как-то: *B. Flexn., Hiss., Strong, par. № 1, par. № 2, B. Gaertner sui pestifer* была отрицательна с обоими антигенами.

Характер агглютинации. *S*-антиген агглютинируется зернами, которые не разбиваются при встряхивании. Агглютинация хорошо выражена (при 37°С) через несколько часов. Он термостабилен. При нагревании в течении 10 минут при 95° его способность агглютинироваться специфической сывороткой не изменяется, контролем служил негретый антиген. Культура *RP*— агглютинируется крупными хлопьями, которые при встряхивании разбиваются на более мелкие.

Агглютинация начинается быстро, уже через 1/2 часа, через 1 1/2—2 часа реакция микроскопически хорошо заметна даже в высоких разведениях сыворотки. Рецепторы *RP* формы термолябильны. После нагревания в течение 10 мин. при 95° способность агглютинироваться специфической сывороткой теряется в значительной сте-

пени; после нагревания *RP*-форма дает в физиологическом растворе соли неустойчивую взвесь. На основании сказанного мы полагаем, что полученная нами мутация должна быть отнесена к *II* антигенам B. Shiga.

Устойчивость свойств RP формы. *RP* — форма в своих свойствах представляется вполне устойчивой: три штамма сохраняются, не изменяясь, год, четвертый штамм — три месяца. Попытка перевести *RP*-форму обратно в *S* форму пока не удалась. Мы применяли частые пересевы 2 раза в сутки 40 дней подряд (Jordan), 40 пассажей в желатине с высевом на чашку Petri с агаром; посев в большое количество бульона (300 *кб*) (Feiler), выращивание в бульоне с гомологической сывороткой (12 пасс.) — пока без успеха. Превращением *R*→*S* мы не занимались, так как это достаточно уже описано в литературе. Изучение вирулентности *RP* форм, токсинообразование и переход *RP*→*S* продолжают изучаться

Выводы.

1. При диссоциации штаммов дизентерийных бацилл Shiga получены три формы колоний: *S*, *R* и *RP*.

2. *S*-форма сохраняет все свойства исходной культуры.

3. *R*-форма отличается от *S* и исходной культуры видом колоний, ростом на средах и отношением к физиологическому раствору соли. Она слабо агглютинируется *S* антисыворотками.

4. *RP* форма — длинная, грам-негативная палочка, подвижная. Она разлагает те же сахара и спирты, что *B. par. B. Schottmüll.* и *Breslau* с развитием кислоты и газа; образует валики и дочерние колонии. В антигенном отношении *RP*-стоит ближе всего к *B. par. B. Schottmülleri*, поэтому она и обозначена нами, как *RP* форма.

Сухие микробные тела *RP*-формы убивают мышей в меньшей дозе и в более короткий срок, чем — *S* формы.

5. Рецепторы *RP* — термолябильны и после нагревания культура приобретает свойство оседать в физиологическом растворе соли, т.-е. *RP*-представляет *H*-антиген B. Shiga. Форма *RP*-устойчива в своих свойствах.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Arkwright — J. of Path. and Bacter. 24. 36. 1921. 2. Arkwright u Goyle — J. of Exp. Pathol. 104. 1924. 3. Arkwright u Pitt. - J. of Path. and Bact. V. XXXII. № 2. 1929 4. Arkwright — Britisch. J. of Exp. Path. V 5 1924. 5. Feiler — Zeit. f. Imm. und Exp. Terap. 29. 303. 1920. 6. Burnet — J. of Path. and. Bacter. V. XXXII. № 1. 1929. 7. Eisenberg — Centr. f. Bact. B. 80. H. 7. 8. Dulaney Anna Dean — J. of Infec. Dis. V. 42 № 6. 1928. 9. Todd and Lancefield — J. of Exp. Med. V. X 2 VIII. № 6. 1928. 10. Speth u Schneider — Cent. f. Bacter. B. 114. H. 7/8. 1929. 11. Hobart A. Reimann M. D. J. of Exp. Med. V. X, 2; IX, № 2. 1929.

Из лаборатории барачной больницы имени С. П. Боткина. — Ленинград.

К вопросу о сущности „H“ и „O“ агглютиногенов.

М. Н. Фишер и Р. Б. Гохберг.

Открытие зимазы Buchner'ом оказало большое влияние и на иммун-биологию. Именно под влиянием этого открытия R. Kraus сделал попытку отделить агглютиногенное вещество от тел микробов. Он начинает с опыта выжимания бактерии под давлением в 300 атмосфер; но уже в скором времени переходит на более простой путь. Он обнаруживает способность фильтратов старых бульонных культур давать осадки при смешивании их со специфической иммунной сывороткой и доказывает идентичность этого феномена с агглютинацией.

В результате этих работ Kraus'a возникает учение о новой иммун-биологической реакции—преципитации.

Изучение этого феномена, привлекшее внимание многих исследователей, касалось прежде всего вопроса об идентичности его с феноменом агглютинации. Kraus'y совместно с Pirquet и Ioachim'ом удалось раскрыть ошибочность опытов Radziewsk'ого, Picka, Brieger'a и Mayer'a. Опыты последних авторов не могут служить критерием против идентичности упомянутых 2-х феноменов. Идентичность преципитируемого вещества фильтратов бульонных и агаровых культур с агглютинируемым веществом бактерии доказано Kraus'ом и его сотрудниками с большой очевидностью. Известная количественная разница в смысле чувствительности к различным разведениям иммунной сыворотки того и другого вещества отмечается и Kraus'ом. Но это различие зависит не от сущности явлений, а от методических моментов.

В опытах Kraus'a и целого ряда других авторов применялись фильтраты бульонных или агаровых культур. В наших опытах, о которых речь будет впереди, мы применяли водные экстракты агаровых культур. Оказалось, что при отделении экстракта от бактериии фильтрованием происходила потеря большей части преципитируемого вещества и изменение его коагулябильности. Если же отцентрифугировать экстракт от бактерии, то коагулябильность его не отличается от коагулябильности микробов в агглютинационном опыте.

Вероятно это обстоятельство и является причиной того, что в работах последних лет Michaelis и Davidsohn, Eisler

и Silberstein, Arkwright и Goyle и пр. отделение экстрактов от бактерии идет исключительно центрифугированием.

Изучение агглютинируемого вещества микробов шло и идет до настоящего времени по 2-м путям: 1) химическому и 2) серологическому. Изучению химической сущности агглютиногенного вещества посвящено сравнительно немного работ. Руководящую роль в этих исследованиях играют работы Pick'a. Именно в работах Pick'a и выяснены основные моменты химической сущности агглютинируемого вещества бактерии: 1) коагулируемость и антигенность не покрывают друг друга взаимно. Тем и другим свойством одновременно могут обладать лишь вещества белкового характера, получаемые из тел микробов. Те же продукты небелкового характера, как коагулины A и K Pick'a, всякого рода углеводы, липоиды, извлекаемые из тел микробов, так же как продукты триптического перевариванья их не являются антигенами. Они только коагулируют со специфической иммунной сывороткой с различной степенью специфичности.

2) Условия культивирования: бульонная или агаровая культура, длительность роста (молодая или старая культура) обусловливают нахождение в фильтратах культур тех или иных преципитируемых веществ. Эти моменты и являются причиной разноречивых результатов, полученных разными авторами при исследовании агглютиногенного вещества в фильтратах культур. Одни находят, что это вещество осаждаемо спиртом, другие—растворимо в спирту. Осаждаемое спиртом вещество определяется как альбумоза или нуклеопротеид, растворимое в спирту, как абиуретовый, небелковый продукт.

Методы химической обработки имеют также решающее значение для химического характера получаемых продуктов. Pick, обрабатывая фильтрат 14-ти дневной бульонной культуры тифа 95% спиртом и насыщенным раствором $(NH_4)_2SO_4$ выделяет альбумозу. Cavego из 12-ти суточной бульонной культуры *B. coli* (не фильтрат) обработкой спиртом и 5% щелочью получает нуклеоальбумин; Galleoti из 14-ти дневной бульонной культуры холерных вибрионов получает при обработке щелочью и насыщенным раствором $(NH_4)_2SO_4$ нуклеопротеид. Агглютиногенное вещество полученное Brieger экстрагированием микробов насыщенным раствором $(NH_4)_2SO_4$ при слабо-щелочной реакции, повидимому, является тоже полноценным белком.

И в современных нам работах, главным образом, американских авторов мы встречаем в качестве специфических преципитируемых веществ углеводы (Landsteiner and Furth, Tomasik, Avery and Heidelberger) липоиды (Stuber), глобулины Nelton, Herzfeld und Klinger) и нуклеопротеиды (Eisler und Silberstein, Zinsser и сотрудники).

Такие разноречивые результаты, обусловленные различием в методах исследования, указывают с другой стороны и на сложность агглютинируемого вещества бактерии. На это указывает и серологический анализ агглютиногенного вещества бактерии, известный в настоящее время, как качественный рецепторный анализ.

Основной элемент качественного рецепторного анализа — двойственность агглютиногенного вещества микробов в смысле термостабильности—даны еще в работах Ioos'a. Мы встречаем уже, кроме того, в работе Ioos'a и элементы морфологической характеристики агглютината по признаку крупно и мелко-хлопчатости. α и β агглютиногены Ioos'a довольно близко напоминают „*H*" и „*O*" рецепторы Weil и Felix'a. Но большое теоретическое и практическое значение учение о двойственности рецепторного аппарата микробов получило только в том виде, в каком оно разработано этими авторами. Даны: 1) морфологические отличия колонии микробов; 2) морфологические отличия самих микробов в смысле наличия или отсутствия жгутикового аппарата; 3) различное отношение бактерийной эмульсии и культур к термическому и химическим агентам; 4) четкие схемы опытов перекрестного насыщения агглютининов; 5) морфология агглютината (крупно и мелко-хлопчатость). Все эти моменты и делают качественный рецепторный анализ естественно-научным методом анализа структуры агглютиногенного вещества микробов.

Наиболее четкие результаты получены Weil и Felix'ом с микробами *Prot.* X_{19}. Морфология колонии: „*H*"-*Form* роящаяся, дающая пленчатый рост разновидность *Prot.* X_{19}; „*O*"-*Form* — рост в виде отдельных колоний. Образование „*O*"-*Form* происходит: 1) если эмульсию микробов *Prot.* X_{19} обработать спиртом или соляной кислотой, или если ее прогреть при 100° С $^1/_2$ часа. В условиях длительного культивирования, культивирования на сухом агаре или на карболовом агаре тоже происходит образование „*O*"-колонии. *Prot.* X_{19} свеже выделяемый от больного сыпным тифом является „*O*"-*Form.*

Иммунизация „*O*" и „*H*"-*Form Prot.* X_{19} дает соответствующие сыворотки, отличающиеся друг от друга в опытах перекрестного насыщения (обычными и гретыми при 100° С $^1/_2$ часа микробами). Характер агглютината: крупно-хлопчатый для „*H*"-*Form,* мелко-хлопчатый для „*O*"-*Form.*

Для микробов *B. typhi abd.* культурильных отличий качественный рецепторный анализ не дал. Этот существенный пробел восполнен в настоящее время благодаря работам Arkwright и Goyl'я. В шероховатом „*R*" и гладком „*S*" вариантах мы имеем со всей очевидностью „*H*" и „*O*" разновидности. Условия образования „*O*" *Form B. typh. abd* те же, что и для *Prot* X_{19}. Из организма больного брюшным тифом, по данным Felix'a и Olitzk'oго выделяются в ранний период заболевания преимущественно „*H*" *Form,* в более поздний период „*O*" *Form.* „*H*" *Form* культуры тифа, как и *Prot.* X_{19} термолябильна и неустойчива по отношению к воздействию физико-химическими агентами; на „*O*"—*Form* эти агенты не влияют. Подвижность „*H*" микробов связывается с наличием жгутикового аппарата; плохая подвижность или полное отсутствие ее у „*O*" микробов, связывается с отсутствием или частичным разрушением жгутикового аппарата.

Руководясь основными фактами, вытекающими из качественного рецепторного анализа *Prot.* X_{19} и *B. typhi abd.*, мы произвели физико-химический анализ сущности „*H*" и „*O*" рецепторов этих микробов. Такого рода задача предполагает изолирование этих рецепторов от тел микробов.

Из классических работ Kraus и Pirquet, Kraus и Ioachim'a вытекает идентичность преципитируемого вещества фильтратов бульонных или агаровых культур с агглютинируемым веществом бактерии. Исходя из этих соображений, „Neisser и Schiga" называют фильтраты экстрактов агаровых культур тифа и дизентерии „свободными рецепторами".

До настоящего времени положение об идентичности преципитиногена фильтратов с агглютиногеном не оспаривалось. В недавно появившейся работе Гена и Черткова авторы нашли в фильтрате водного экстракта тифозных микробов кроме агглютиногена еще и добавочное преципитиногенное вещество. Иммуногенное действие этого вещества проявляется только при длительной подкожной иммунизации лошади. При внутривенной иммунизации полу-

чается сыворотка идентичная с соответствующей агглютинирующей сывороткой.

Во всех упомянутых работах изучение свободного агглютиногенного вещества микробов происходило в фильтратах бульонных культур или экстрактов агаровых культур. Наши ориентировочные опыты показали, что фильтрование через свечу является весьма существенным моментом, изменяющим природу агглютиногенного вещества качественно и количественно. Получить агглютиногенное вещество неослабленным и неизменным можно только, применяя центрифугирование. 2-ое условие для получения агглютиногенного вещества наименее измененным и, стало быть, наиболее соответствующим тому состоянию, в котором оно находится в микробном теле—это экстрагирование дистиллированной водой. Экстрагирование в присутствии солей (в больших концентрациях), кислот, хотя бы и в слабой концентрации, а в особенности в присутствии щелочи, меняет агглютиногенное вещество качественно и количественно. Повторным экстрагированием водой, как установлено Malvoz, Herzfeld, Klinger и Arkwright'ом и проверено нами на изучаемых микробах можно совершенно извлечь агглютинабильное вещество из тел микробов; микробы становятся инаглютинабильными.

Эти условия—повторное и длительное экстрагирование водой в стерильных условиях без прибавления консервирующих средств и отделение экстракта от бактерии центрифугированием, легли в основу наших опытов.

1-ые опыты касаются изучения агглютиногенного вещества, полученного при экстрагировании культуры *Prot.* X_{19}. Суточная агаровая культура *Prot* X_{19}, засеянная на плоских бутылках, смывалась дистиллированной водой и экстрагировалась на леднике в течение 3—4 недель. Экстракт отделен от микробов центрифугированием.

Опыт 1-ый. Определение оптимума осаждения в условиях различного [*H*]. Цель опыта двоякая:

1) Сравнить отношение экстракта к микробной эмульсии в опыте кислотной агглютинации.

2) Получить для изучения агглютиногенное вещество экстракта, очистить его осаждением в изоэлектрическом пункте.

Постановка опыта следующая: экстракт разливался по 1 см. в ряд пробирок. В эти пробирки прибавлялись буферные смеси Mac Ilwen'a в порядке последовательного нарастания от p_H 2,2 и до p_H 8,0 (табл. № 1).

Через 10—15 минут стояния в термостате зона осаждения констатируется между p_H — 2,2 и p_H — 4,2. Зона кислотной агглютинации микробов лежит в тех же пределах.

При рассматривании коагулята обнаружено следующее явление: начиная с p_H — 3,6 коагулят в виде рыхлого облачка постепенно и целиком садится на дно пробирки. При дальнейшем стоянии этот коагулят сохраняет характер рыхлого облачка, занимающего значительный объем. Наиболее резко это явление выражено в про-

Зоны осаждения при различном [H·] экстрактов *prot.* x_{19} **и** *B. typhi abd.* *Табл. 1.*

Экстракт \ pH	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0
Prot. x_{19} обычный	++	++	++	++	++	+	++	+++	+++	++++	—	—	—	—	—
	мелко-хлопчатый							крупно-хлопчатый							
Prot. x_{19} гретый при 100° С.	+	+	+	++	++	++	++	+++	+	+	—	—	—	—	—
	мелко-хлопчатый														
Prot. x_{19} карболов.	+	+	+	+	+	++	++	+++	+	+	—	—	—	—	—
	мелко-хлопчатый														
B. ty. abd. обычный	—	—	—	+	+++	++++	++	+++	++++	—	—	—	—	—	—
				мелко-хлопчатый				крупно-хлопчат.							
B.ty. abd. гретый при 100° С.	—	—	—	+	+	++	+	+	+	—	—	—	—	—	—
	мелко-хлопчатый														

бирке с ρ_H — 4,0. Начиная с ρ_H — 3,6 и дальше в кислую сторону до 2,2 характер коагулята резко иной; мелкие зернистые хлопья выполняют сначала весь объем жидкости и затем садятся на дно в виде компактного зернистого осадка, занимающего небольшой объем. Оптимум этого рода осаждения в пробирке с ρ_H—3,4.

Такого рода разница в морфологии коагулятов, осаждаемых из экстракта при различном [*H*], заставляет предполагать связь между ними и „*H*“ и „*O*“ рецепторами.

Для выяснения этой связи был поставлен следующий опыт: коагуляты, полученные осаждением экстракта в зоне ρ_H 2,2 — 4,2 центрифугировались; центрифугаты отсасывались. Осадки растворялись в 1 см. дистиллированной воды, содержащей 1 каплю $^1/_{10}$ N. Na_2CO_3. К полученной гомогенной опалесцирующей жидкости прибавлялся 1 см. сыворотки *Prot.* X_{19} в разведении 1 : 50. Через $^1/_2$ часа стояния в термостате картина коагуляции совершенно такая же, как и в первом опыте.

Начиная с ρ_H 3,6 и до 4,2 наблюдается облачко целиком садящееся на дно и занимающее значительный объем; с ρ_H 2,2 и до ρ_H 3,6 — равномерно зернистая взвесь, постепенно садящаяся на дно в виде зернистого осадка небольшого объема.

Тот же опыт повторен с тифозной сывороткой. Начиная с ρ_H 2,8 до p_H 4,2 полное отсутствие коагуляции. С p_H 2,2 по 2,6 небольшой зернистый крошковатый осадок на дне. Таким образом зона специфической коагуляции начинается от p_H — 2,8. Коагуляты, полученные осаждением в более кислой зоне неспецифичны.

Наиболее убедительные данные получены были в опыте иммунизации кроликов коагулятами той и другой морфологии. Две порции экстракта были осаждены буферными смесями ρ_H — 4,0 и p_H — 3,4. Полученные осадки центрифугировались, растворялись в дистиллированной воде до исходного объема с прибавлением $^1/_{10}$ *N.* Na_2CO_3 (из расчета 1 капля на 1 см.). Полученными жидкостями иммунизировались 2 кролика. 3 внутривенных инъекции с промежутком в 1—2 дня. Получились сыворотки высокого агглютинационного титра (1 : 50 000). С этими сыворотками был поставлен опыт насыщения обычными и гретыми при 100°C $^1/_2$ часа микробами *Prot* X_{19}. Результаты опытов помещены на таблице № 2.

Сыворотка, полученная иммунизацией коагулятом p_H — 4,0 при насыщении обычными микробами *Prot.* X_{19}, не агглютинирует гретых и негретых микробов и не преципитирует коагуляты ρ_H 4,0 и 3,4. В ненасыщенном контроле соответствующие агглютинация и преципитация хорошо выражены.

При насыщении этой же сыворотки гретыми при 100°C микробами остаются полностью агглютинины для негретых микробов; хорошо выражена преципитация агглютиногена при ρ_H 4,0. Не агглютинируются гретые микробы и не преципитируются коагуляторы при p_H — 3,4.

Табл. 2.

Рецепторный анализ сывороток, полученных иммунизацией кроликов агглютиногенами:

1) *prot.* X_{19}, осажденными при ρ_H — 4.0 и ρ_H — 3,4 из обычного экстракта и при ρ_H — 3.6 из экстракта гретых при 100° С микробов;
2) *typh. abd*, осажденными при ρ_H — 3,8 и ρ_H 3,2.

Prot. X_{19} — Насыщ. / Агглютин.-преципитир.	Сывор. 4,0		Сывор. 3,4		Сывор. 3,6		Контроль — Ненасыщ. сыворотки			*Typh. abd* — Насыщ. / Агглютинир.-преципитирует	Сывор. 3,8		Сывор. 3,2		Контроль — Ненасыщенные сыворотки	
	Prot. X_{19} обычн.	*Prot.* X_{19}, гретый при 100° С ½ ч.	*Prot.* X_{19} обычн.	*Prot.* X_{19}, гретый при 100° С ½ ч.	*Prot.* X_{19} обычн.	*Prot.* X_{19}, гретый при 100° С ½ ч.	4,0	3,4	3,6		Культ. *typh. abd.* обычн.	Культ. *typh. abd.*, грет. при 100° С 2 ч.	Культ. *typh. abd.* обычный	Кул. *typh. abd.* грет. при 100° С 2 ч.	3,8	3,2
Prot — X_{19} обычн.	—	+++ кр. хл.	—	—	—	—	+++ кр. хл.	++ м. хл.	+ м. хл.	Культ. *typh. abd.* обычная	—	+++ кр. хл.	—	—	+++ кр. хл.	+ м. хл.
Prot — X_{19} гретый при 100° С ½ ч.	—	—	—	—	—	—	+ м. хл.	+++ м. хл.	++ м. хл.	Культ. *typh. abd.*, —гретая при 100° С 2 ч.	—	—	—	—	+ м. хл.	++ м. хл.
Агглютиноген P_H — 4,0	—	+++ кр. хл.	—	—	—	—	+++ кр. хл.	—	—	Агглютиноген P_H — 3,8	—	+++ кр. хл.	—	—	+++ кр. хл.	—
Агглютиноген P_H — 3,4	—	—	—	—	—	—	+ м. х.	+++ м. хл.	++ м. хл.	Агглютиноген P_H — 3,2	—	—	—	—	—	+ м. хл.
Агглютиноген из гретых при 100° С ½ ч. микроб. P_H — 3,6	—	—	—	—	—	—	—	+++ м. хл.	++ м. хл.	Агглютиноген из гретых 100° С 2 ч. микробов	—	—	—	—	—	+ м. хл.
Агглютиноген из карболовой культуры P_H — 3,4	—	—	—	—	—	—	—	+++ м. хл.	+ м. хл.	Агглютиноген из карболовой культуры	—	—	—	—	—	+ м. хл.

Сыворотка, полученная иммунизацией коагулятом при ρ_H 3,4 при насыщении как гретыми, так и негретыми микробами не агглютинирует тех и других микробов и не преципитирует оба коагулята.

Следовательно, при иммунизации коагулятом, полученным осаждением при ρ_H 4,0 получается „*H*“ сыворотка; коагулят при ρ_H 3,4 дает „*O*“ сыворотку. Этим самым коагулят при ρ_H 4,0 определяется как „*H*“ агглютиноген, а коагулят при ρ_H — 3,4, как „*O*“ агглютиноген.

Другим доказательством идентичности коагулятов ρ_H — 4,0 и ρ_H 3,4 с „*H*“ и „*O*“ агглютиногенами явилась постановка преципитационного опыта с сыворотками больных сыпным тифом. Оказалось, что все сыворотки сыпно-тифозных больных преципитируют агглютиноген ρ_H 3,4, не действуя на коагулят ρ_H — 4,0 (табл. № 3).

Согласно качественному рецепторному анализу сыворотки сыпно-тифозных больных являются „*O*“ сыворотками. Следовательно, коагулят ρ_H — 3,4 есть „*O*“ агглютиноген.

В дополнение к этим опытам был произведен анализ агглютиногенного вещества экстракта эмульсии микробов *prot.* X_{19}, прогретых при 100°С в течение $^1/_2$ часа и микробов, культивированных на Braun'овском карболовом агаре.

В коагуляционном опыте при различном [*H*] тот и другой экстракт обнаружили только мелкозернистый коагулят. Зона осаждения ρ_H — 2,2 — 3,8. Оптимум осаждения в обоих случаях ρ_H —3,6. Коагуляционный опыт с сывороткой тоже дает исключительно мелкохлопчатый агглютинат. В опыте насыщения сывороток ρ_H — 4,0 и ρ_H — 3.4 тот и другой коагулят ведут себя, как „*O*“ агглютиногены.

Сыворотка, полученная иммунизацией коагулятом ρ_H 3,6 экстракта из гретых микробов, как видно из табл. № 1, ведет себя, как „*O*“ сыворотка.

Аналогичные опыты поставлены с экстрактом из *B. typhi abd.* Зона осаждения между ρ_H 2,8 и ρ_H 3,8. Соответственно тот же двойной характер коагулята: рыхлое облачко, остающееся таким же в осадке и занимающее большой объем с оптимумом осаждения ρ_H — 3,8; зернистая взвесь, переходящая в зернистый осадок небольшого объема с оптимумом при ρ_H — 3,2.

В опыте иммунизации кроликов коагулятами ρ_H — 3,8 и ρ_H — 3,2 получаются сыворотки типа „*H*“ и „*O*“, как видно из опыта насыщения гретыми при 100° 2 часа и негретыми тифозными микробами (табл. № 2). Экстракты из гретых при 100°С 2 часа микробов и культивированных на карболовом агаре дают коагуляты характера „*O*“ агглютиногенов (табл. № 2).

В опыте с сыворотками тифозных больных (табл. № 3) обнаружено различное отношение к обоим агглютиногенам. Одни сыворотки (преимущественно ранние дни тифа) преципитируют „*H*“ агглютиноген, другие „*O*“ агглютиноген. Небольшой материал,

Табл. 3.

Преципитация сыворотками брюшно-и сыпнотифозных больных агглютиногенов *prot.* x_{19} и *typh. abd.*, осажденных при различном [*H*].

Агглютиногены / Сыворотки больных		*prot.* x_{19} „*H*“ 4,0	*prot.* x_{19} „*O*“ 3,4	*typh. abd* „*H*“ 3,8	*typh. abd.* „*O*“ 3,2
	Количество				
Сыпно-тифозных	20	—	20	—	—
Брюшно-тифозных . .	45	—	—	38	7

помещенный на таблице № 3, не позволяет сделать какие либо заключения в смысле закономерности избирательного отношения сывороток тифозных больных к тому или другому агглютиногену. Некоторые реакции как будто подтверждают положение, высказанное Felix'ом и Olitzky относительно связи между благоприятным течением тифа и накоплением „*O*“ агглютининов. В этих случаях, когда реакция ставилась у больных с тяжелым течением тифа, „*O*“ агглютиноген совсем не коагулировался; коагуляция получалась только с „*H*“ агглютиногеном. Felix и Olitzky считают наличие „*O*“ агглютининов показателем наличия бактериолизинов и комплемент—связывающих веществ. В „*H*“ сыворотке эти вещества почти отсутствуют. На этих фактах они и строят попытку прогноза тифа, титруя в сыворотке больного нарастание „*O*“ агглютининов.

Предстояло еще выяснить химическую природу осаждаемых из водных экстрактов „*H*“ и „*O*“ — агглютиногенов: 1) относятся ли они к белкам и к каким именно, полноценным или альбумозам; идентичны ли они в смысле количественного содержания атомов C, H, N и P в молекуле; содержат ли нуклеиновую кислоту.

На табл. № 4 даны результаты этих анализов. Все цветные белковые реакции ясно выражены. Белковый характер этих веществ подтверждается кроме того и свертыванием их при нагревании при слабо-кислой реакции. В отношении количественного содержания C, H, N и P оба агглютиногена идентичны. Ни тот, ни другой не содержат серы. Проба на ксантиновые основания и редуцирующие вещества у обоих отрицательная. Оставаясь идентичными во всех этих отношениях, оба агглютиногена обнаруживают различное отношение к насыщению сернокислым аммонием. „*H*“ агглютиноген осаждается при насыщении 25—30% $(NH_4)_2SO_4$; „*O*“ агглютинин осаждается при *50—60*% насыщения.

Это отношение к высаливанию $(NH_4)_2SO_4$ равно как растворимость в слабой щелочи и осаждаемость в слабой кислоте опре-

Табл. 4.

Химический анализ „*H*“ и „*O*“ агглютиногенов *prot.* x_{19} **и** *typh. abd.* **осажденных при различном** [*H*·].

	prot. x_{19} 4,0	*prot.* x_{19} 3,4	*prot.* x_{19} 100° C 3,6	*typh. abd* 3,8	*typh. abd* 3,2	*prot.* x_{19} карбол. 3,6
Р. Биуретовая	+	+	+	+	+	+
Р. Миллона .	+	+	+	+	+	+
Р. Ксантопротеиновая . .	+	+	+	+	+	+
Р. Молиша . .	+	+	+	+	+	+
Р. свертывания	+	+	+	+	+	+
Р. Высаливания $(NH_4)_2SO_4$	20—30%	50—60%	50—60%	20—30%	50—60%	50—60%
Проба на нуклеиновую к-ту [реаукция и пурины]	—	—	—	—	—	—
Количественный анализ						
C гр. % . . .	49,8	49,8		50,2	50,4	
H „ . . .	5,6	5,7		6,1	6,3	
N „ . . .	9,7	9,7		10,4	10,4	
S „ . . .	—	—	—	—	—	—
P „ . . .	2,89	2,89		2,55	2,55	

деляют агглютиногены как бактерио-глобулины. Взаимоотношение „*H*“ и „*O*“ бактерио-глобулинов близко напоминает отношения, существующие между эй — и псевдо-глобулином кровяной сыворотки. В том и другом случае оба глобулина одинаковы по химическому составу и отличаются друг от друга только физико-химически. „*H*“ и „*O*“ бактерио-глобулины так же, как сывороточные эй — и псевдо-глобулины, имеют оптимум осаждения при различном

[*H*] и высаливаются при различной степени насыщения $(NH_4)_2SO_4$. Значит „*H*“ и „*O*“ агглютиногены являются различными формами состояния одного и того же агглютиногенного вещества микробов. Белковая природа этого вещества, химический состав и его гидрофобность определяют его как „бактериоглобулин“.

Выводы:

1) При длительном и повторном экстрагировании водой агаровых культур микробов *Prot.* X_{19} и *B. typh. abdom*, удается полностью извлечь агглютиногенное вещество.

2) При осаждении такого рода экстрактов буферными смесями Mac-Ilwen обнаружены 2 оптимума осаждения. В одном оптимуме — при большем ρ_H — осаждение происходит в виде рыхлого облачка, в другом — при меньшем ρ_H — в виде зернистого осадка.

3) Эти оба осадка в коагуляционном и антигенном отношении являются соответственно „*H*“ и „*O*“ агглютиногенами.

4) В отношении химического состава оба агглютиногенные вещества совершенно идентичны. Они дают все цветные белковые реакции, не содержат серы, нуклеиновой кислоты и редуцирующих веществ. Количественное содержание атомов C, H, N и P у обоих одинаковое. Разница между ними, в отношении к высаливанию сернокислым аммонием.

5) Белковая природа агглютиногенного вещества изучаемых микробов, химический состав и гидрофобность его определяют его как „бактериоглобулин“.

6) „*H*“ и „*O*“ агглютиногены являются одним и тем же веществом в различных коллоидальных состояниях.

7) Сыворотки сыпно-тифозных больных преципитируют преимущественно „*O*“ агглютиноген.

8) Сыворотки брюшно-тифозных больных, взятые в разные периоды болезни и у различной тяжести больных, обнаруживают различное отношение к этим двум формам специфического агглютиногенного вещества тифозного микроба; одни сыворотки преципитируют только „*H*“ — агглютиноген, другие только „*O*“.

ЛИТЕРАТУРА

Buchner. 1) Ber. chem. Ges. 30 - 32; 2) Zymasegärung. R. Kraus. W. kl. W. 1897. Kraus und Ioachim. C. f. Bact. I B. 37. S. 73. 1904; B. 36. S. 662. Kraus und Pirquet. C. f. Bact. B. 32. S. 60. Radziewsky. Centr. f. Bact. B. 26. N. 24 и 25. 1899. Pick. Hofmeisters Beiträge. B. I. 1901. Brieger und Mayer. D. M. W. S. 309. 1903. Michaelis und Davidsohn. Bioch. Zeitschr. B. 47. p. 59. Eisler und Silberstein. Zschr. f. Hyg. B. 93—267. 1921. Arkwright und Goyle. Brit. Journ. of exper. Path. X. P. 104. 1924. Galleoti. C. f. Bact. I. B. 19. 28. Carego. C. f. Bact. B. 34. N. 4. Landsteiner and Furth Proc. Soc. for. exper. Biol. a. M. 24. P. 771. 1927. Tomasik. Proc. Soc. for. exper. Biol. and M. 24. P. 810. 1927. Avery and Heideberger. J. of. exper. med. B. 38, 73 и 81. 1923. Nelton. J. of. infect. Diseases. 40. P. 412. 1926. Herzfeld und Klinger. Bioch. Zeitschr. 83. 4¾. S. 228. 1917. Zinsser and Parquer. J. of. exper. med. B. 37. 275. 1923. Zinsser and Tamura. J. of. exper med. B. 42. 311. H. 1925. Ген и Чертков Zschr. f. Immunitäts. 59. 342/350. 1928. Ioos. Centr. f. Bact. B. 33. S. . 762. 1903. Weil und Felix. Zschr. f. Immunitätsforschung 29. 1920, W. kl. W. 1917. N. 48. Neisser und Shiga D. m. W. N. 4. 1903. Malvoz Etud. sur l'agglut. Ann. Past. t. II 1897. Arkwright. J. of. Pathol. 31. 1928. Felid und Olitzky. The Journal of Ymmun. XI—№ I—1926. Olitzky Zschr. f. Immun. B. 55. H. 5/6. 1928. Olitzky. Zsch. f. Immun. B. 46. 1926.

Из Пастер. Отд. Харьк. Сан.-Бактериологического И-та им. Мечникова.

К вопросу о влиянии антирабических прививок на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок.

М. П. Глузман и И. Я. Гольденберг.

Вплоть до последних дней не считалось противопоказанным производить антирабические прививки при острых и хронических инфекционных заболеваниях, в том числе и при туберкулезе.

Заслуживает поэтому внимания указание Jos. Koch'a, в его последней работе по вопросу о „Клинике и патологии параличей и об атипической форме бешенства" (*Centr. Bakter. Orig. Bd.* 113 H. 5/6. 1929), что антирабические прививки ведут к обострению хронического туберкулеза с опасными осложнениями, и что назначать их поэтому можно только при особых показаниях. Кстати заметим, что в беседе с одним из нас (Глузман) он высказал ту же мысль еще в 1927 г. Считаем поэтому целесообразным опубликовать данные нашего небольшого эксперимента, которые могут до известной степени служить выяснению поднятого вопроса.

Для эксперимента мы выбрали морских свинок, как животных чувствительных и к бешенству.

С целью получения длительного туберкулезного процесса мы применили для заражения соответствующую дозу туберкулезного вируса, а для выяснения влияния прививок на разные стадии развития туберкулеза мы начинали прививки в разные сроки от момента заражения. Сводные результаты опытов представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Заражались свинки под кожу 0,01 *мг* просушенной пропускной бумагой бульонной пленки 3-х недельного роста штамма „*A*" типа *humanus*. Эта доза вводилась в эмульсии на физиолог. растворе поваренной соли в количестве 1 *куб. см*. Свинки поделены на 3 группы; иммунизация антирабическими прививками начата в первой группе через 16 дней после заражения туберкулезом, во второй группе—через 35 дней, а в третьей группе прививки начаты через 66 дней после заражения. Свинки всех групп получили по 26 прививок, по методу Högyes-Phillips'a т. е. максимальное число, назначаемое нами в случаях особо тяжелых поранений.

Количество вводимого мозга во время прививок составляло для каждой свинки 210 *мг*. В каждой группе имелись зараженные туберкулезом свинки, не подвергавшиеся прививкам, для учета течения туберкулеза в норме. Для суждения о течении антирабической иммунизации в норме одновременно с туберкулезными, прививались также и здоровые свинки. Для оценки результатов эксперимента мы воспользовались тем же методом, который нами уже применялся в работе над выяснением влияния антидифтерийной иммунизации на течение туберкулеза (*Zeit. Immunitätsforsch. Bd.* 64. H. 1—2), а именно, мы исходили из колебаний в весе, длительности выживания и степени генерализации процесса у погибших свинок. С точки зрения этой оценки результаты представляются в следующем виде.

1-я группа.

Табл. 1

Свинки заражены туберкулезом 15/III—1929 г. Прививались со 2-го до 27/IV—1929 г.

№№ свинок	Вес в грамм. в момент заражения *tbc*.	Вес в грам. к концу опыта	Длительность выживания	Степень распространения *tbc*.	Время испытания антирабическ. иммунит.	Результат испытания.	Примечания
3	335	330	2½ мес.				
9	410	340	3½ „				У свинок 9, 12 и 15 пассажами *virus* не обнаружен
11	280	510	4 „	#			
14	390	490	4 „				
15	280	330	3½ „				
4	340	350	3 „		7/VI	+ 12/VI	Типичн. паралит. бешен.
6	275	340	3¼ „		7/VI	+ 19/VI	Отсутств. призн. бешен.
8	390	470	3 „	⧺	7/VI	+ 15/VI	Бешен. доказ. пассажами
12	420	370	4 „				
5	290	370	2 „	×			
			Контрольные свинки заражены *tbc* 15¹VII, но не прививались.				
1	240	270	2½ мес.				
7	360	340	5 „				
13	280	300	3 „	#			
20	445	450	2½ „				
10	270	390	4½ „	⧺			
			Контрольные свинки прививались, но не заражались *tbc*.				
31-35	250—280	370—500	—	—		31/V 2 выжили 7/VI 3 погибли типично для бешенства	

Обозначения: # Сильно генерализованный процесс во всех органах (селезенка, печень, легкие, лимфат. железы); ⧺ тот же процесс, но менее выраженные поражения тех же органов; ××— в одних органах выраженные поражения, в других — изолированные бугорки; × — изолированные бугорки в указанных органах при увеличении желез.

\+ — смерть.

1) В этой группе средний вес прививавшихся туберкулезных свинок составлял к моменту заражения 340 *г*, к концу опыта он составил 390 *г*, т. е. средняя прибавка веса составляла за время опыта — 50 *г*. Средний вес для контрольных свинок (сюда входят контроли 1-й и 3-й группы, при чем в последней группе, табл. 3— две свинки 21 и 29, как рано погибшие, в учет не вошли) соответ-

ственно составлял 406 и 411 г, что дало прибавку веса за все время опыта — 5 г.

2) Длительность выживания колебалась среди прививавшихся между 2—4 месяцами, среди контролей между 1—6½ месяц.; часто встречалось выживание среди тех и других в 2½ и 3 с небольшим месяца.

3) Степень генерализации процесса обнаруживалась у привитых в виде первых двух форм (обозначение форм см. табл. 1); с не меньшим постоянством эти формы встречались и у контрольных свинок.

Таким образом, примененный нами метод оценки не обнаружил явных отличий в течении туберкулезного процесса у привитых свинок сравнительно с непривитыми, которые бы указывали на ухудшающее процесс влияние антирабических прививок.

2-я группа.

Таблица 2

Свинки заражены туберкулезом 17/IV. 1929 г. Прививались с 21/V до 15/VI 1929 г.

№№ свинок	Вес в грамм. в момент заражения *tbc*	Вес в грамм. к концу опыта	Длительность выживания	Степень распростран. процесса *tbc*	Время испытания на антирабич. иммунит.	Результаты испытания.	Примечания
43	275	390	4⅔ мес.	#			
44	310	430	3⅔ „				
39	320	420	3 „	#	5/VII	+ 15/VII	признаки бешенства отсутствовали. В мозгу св.. 46 пассажами *virus* не обнаружен.
43	375	460	4 „		„	+ 15/VII	
46	325	425	3 „		„	+ 19/VII	
42	345	325	2⅓ „				В мозгу св. 42 *virus* путем пассажей не обнаружен
47	330	470	5 „				
51	330	430	6 „				Свинка 51 убита.
36	350	370	1½ „	×			Отвивка из сердца стерильна.
Контрольные свинки заражены *tbc* 17/IV, но не прививались							
38	305	510	5½ „	#			свинка 40 убита.
40	300	410	6 „				
41	290	400	4⅔ „	#			
50	310	385	4⅓ „				
49	270	320	1½ „	××			
Контрольные свинки прививались, но не заражались *tbc*							
75-79	300—350	490—510			1/VII и 5/VII	2 выжили	

1) Средний вес прививавшихся туберкулезных свинок в момент заражения составлял 328 *г*, к концу опыта он составил 413 *г*, что дало прибавку веса в 85 *г*. Средний вес 5 контрольных свинок (одна 37 погибла через 3 дня после заражения туберкулезом и из учета исключена) в те же сроки составил 295 *г* и 406 *г*, что соответствовало прибавке веса в 110 *г*.

2) Выживание было одинаковое среди прививавшихся и контрольных свинок и колебалось в пределах $1^1/_2$—6 месяцев.

3) По степени распространения процесса мы тоже не находим разницы между теми и другими свинками.

Приходится и для этой группы свинок исключить влияние антирабических прививок.

3-я группа.

Таблица 3

Свинки заражены туберкулезом 15/III—1929. Прививались с 21 V до 15/VI—1929 г.

№№ свинок	Вес в грамм. в момент заражения *tbc*	Вес в грамм. к концу опыта	Длительность выживания	Степень распространения *t. b. c.*	Время испытания на антирабическ. иммун.	Результат испытания	Примечания
19	480	505	$3^3/_5$ мес.				У свинок 26 и 19 *virus* путем пассаж. не обнаружен
26	445	590	4 „				
30	400	420	3 „				
16	400	410	3 „	#			Св. 22 погибла типично для бешенства; в мозгу *virus* обнаружен
22	460	600	$2^2/_3$ „				
18	440	500	$4^2/_3$ „		5/VII	выжила	
2	320	400	4 „		„	+ 15/VII	Типичн. бешенство
17	355	330	$3^1/_2$ „	#			в мозгу св. 17 *virus* обнаружен
23	370	510	$4^2/_3$ „				
Контрольные свинки заражены туберкулезом 15/III, но не прививались							
25	510	440	$6^1/_2$ „	#			
27	420	480	$3^1/_3$ „				
24	450	430	$2^2/_3$ „	#			
28	590	540	1 „	×			отвивка из сердца стерильн.
Контрольные свинки прививались, но не заражались *tbc*							
70-74	300—370	470—510	—	—	1/VII и 5/VII	3 выжили	

1) Средний вес прививавшихся свинок к началу опыта составлял 408 *г*, к концу — 474 *г*; средняя прибавка 66 *г*. Как видно при рассмотрении контролей для этой группы (в 1-й группе) вес их составлял в те же сроки 406 *г* — 411 *г* и средняя прибавка веса составляла 5 *г*.

2) Выживание прививавшихся колебалось в пределах $2^2/_3$—$4^2/_3$ месяца; среднее выживание колебалось между 1—$6^1/_2$ месяца; среднее выживание в первом случае равно $3^2/_3$, во втором $3^1/_2$ месяца.

3) Степень распространения процесса встречается среди прививавшихся и контрольных преимущественно в виде первых двух форм.

Таким образом и в этой группе свинок мы не обнаружили необычного течения туберкулезного процесса, которое можно было бы связать с прививками.

Подытоживая результаты всех трех групп опытов, мы приходим к заключению, что взятый нами метод оценки не обнаружил заметного отягчающего влияния прививок на течение туберкулеза у морских свинок независимо от того, в какой период протекания процесса были начаты прививки. Те отдельные колебания, которые отмечены нами в отношении веса и длительности выживания в группах свинок прививавшихся и контролей, не выходят из рамок индивидуальных колебаний.

Применявшийся нами способ оценки не дает представления о тонких нюансах в течении туберкулезного процесса; но эти нюансы могут иметь место и под влиянием разнообразных условий, которым подвергается туберкулезный организм в течение своей жизни. В нашем исследовании мы ожидали обнаружить грубые нарушения в течении процесса, и они, вероятно, были бы обнаружены, если бы действительно прививки ухудшали процесс, ускоряя его развитие. Как видно из табл. 3, свинки привившиеся на высоте развития процесса, выживали еще месяц и больше по окончании прививок (св. 18 и 23), проделывая процесс в то же время, как и свинки 0-й и 2-й групп.

Вряд ли мы бы встретили такое явление, если бы прививки заметно ослабили устойчивость организма.

Мы далеки от того, чтобы аналогизировать процессы, совершающиеся в организме морской свинки, с процессами, происходящими в организме человека; это особенно не приложимо для туберкулеза, который неминуемо ведет к смерти морской свинки, и который далеко не всегда является роковым для человека.

Но в силу особой чувствительности свинки к туберкулезу резче всего должно проявиться влияние вредного для течения туберкулеза фактора. Этим вредным фактором антирабические прививки не оказались, и, следовательно, можно думать, что они не должны играть этой роли и у человека в смысле активирования процесса.

С этим согласуются и многолетние наблюдения над привитыми людьми, которые до сих пор исключали представление о вредном влиянии антирабических прививок на основной патологический процесс.

Если бы во время или после антирабических прививок имели место какие либо осложнения в течении туберкулезного процесса,

причину их следовало бы искать не в прививках только, а в целом ряде других моментов, которые эти осложнения могли бы обусловить. Не считая однако прививки полезными ни для туберкулезного, ни для здорового организма, мы не ошибемся, если скажем, *что антирабические прививки должны производиться при наличии достаточных к ним показаний, независимо от состояния организма в момент их назначения*

Попутно мы коснулись вопроса о влиянии туберкулезного процесса на развитие антирабического иммунитета. В полной мере этот вопрос не мог быть решен, так как с одной стороны мы не могли подвергнуть испытанию на иммунитет всех свинок, а с другой стороны тому мешало то обстоятельство, что ко времени испытания свинки погибали уже от туберкулеза. Все же, кое что в этом отношении выяснилось. Наличие иммунитета определялось субдуральным введением *virus fixe* в дозе, испытанной предварительно на части иммунизированных здоровых свинок. Результаты, как видно из таблиц, получились следующие: из трех свинок первой группы, испытанных спустя 40 дней по окончании иммунизации, одна погибла при явлениях бешенства через 5 дней, другая при таких же явлениях через 8 дней, третья погибла при отсутствии признаков бешенства через 12 дней.

Испытанные, одновременно с ними три контрольные свинки — 31, 34, 35 — погибли при типичных явлениях бешенства на 5-й день. За относительное значение субдурального испытания на присутствие иммунитета в виду особой его жестокости, говорит между прочим, тот факт, что испытанные на семь дней раньше, 2 свинки из контрольной группы (32 и 33) остались живы от той же дозы в 0,1 *куб. см* эмульсии, разведенной в 500 раз.

Из второй группы 3 свинки выдержали испытание (36, 46 и 48), насколько можно судить по отсутствию типичных клинических явлений у погибших свинок и по результатам исследования одной из этих свинок (46) путем пассажа через кроликов. Из 2-х свинок (2 и 18) третьей группы одна испытание выдержала, другая погибла на 10-й день при типичных явлениях. Испытание в этих двух группах производилось через 20 дней по окончании прививок.

Контрольные к ним свинки (74 и 79) испытание выдержали.

Таким образом, из 8 туберкулезных свинок, 5 пережили испытание, две погибли при удлиненной инкубации, одна погибла в срок; из 10 контрольных здоровых свинок, 7 выдержали испытание, три погибли при типичных явлениях бешенства в срок. При условном значении субдурального испытания, можно на основании полученных результатов считать, что туберкулезный процесс у морских свинок не препятствовал развитию антирабического иммунитета.

Представлялось интересным проследить, не обнаружится ли в мозгу погибших от туберкулеза свинок *virus fixe*.

С этой целью мы мозгами погибших свинок заражали субдурально свинок и кроликов. Как видно из таблиц, *virus* обнаружен в двух случаях: у свинки 22, погибшей на 16-й день после начала прививок, и у свинки 17, погибшей через 12 дней по окончании прививок (см. табл. 3). Первый же пассаж мозга свинки 22 чрез

свинку и двух кроликов с несомненностью показал присутствие *virus fixe* в ее мозгу. Что касается свинки 17, то, выделение *virus*'а оказалось несколько сложнее. Одна из двух зараженных свинок 50, погибла на 15-й день без признаков, типичных для бешенства; ее мозгом заражены два кролика, из которых один погиб через 2 дня, а другой оставался здоровым в течение двухмесячного наблюдения. Вторая свинка 60 погибла при нетипичных явлениях на 12-й день. Из зараженных ее мозгом двух кроликов один 808 заболел при явлениях параличей через 2 дня и погиб на 4-й день; второй кролик заболел на 55 день и погиб типично для бешенства на 56 день.

Кролики, заражавшиеся мозгом последнего кролика, погибали типично при укорачивающейся инкубации.

Результаты исследования мозга свинки 17 с несомненностью говорят о присутствии в этом мозгу *virus*'а в какой то измененной форме. Можно допустить, что в гибели свинки 22 на 16-й день иммунизации при признаках далеко зашедшего туберкулеза принимал участие и *virus fixe*, хотя клинически себя не проявил. Указания на возможность гибели мелких животных под влиянием подкожного введения вакцины в виде живого вируса с обнаружением последнего в мозгу в литературе имеются. Отсутствие клинических признаков особенно у морских свинок, которые и при субдуральном заражении нередко внезапно погибают без проявления типичных для бешенства признаков, не исключает смерти от бешенства. Совсем другое мы встречаем в случае со свинкой 17. Весь ход исследования говорит за то, что обнаруженный в ее мозгу *virus* не служил причиной смерти. Этот случай напоминает случаи, описанные Paltauf'ом, Quast'ом, Изобормонии и одним из нас (Глузман) с сотрудниками. Повидимому, при подкожной иммунизации в мозг проникает *virus*, который в большинстве случаев изменяется настолько, что его обнаружить не всегда удается. Во всяком случае для доказательств его отсутствия необходимо заразить большее количество животных, чем это практиковалось до сих пор, и удлинить срок наблюдения до 2—3 месяцев. Является ли туберкулез благоприятным моментом для обнаружения в мозгу *virus*'а, покажут наши дальнейшие наблюдения в этом направлении.

Данные наших опытов позволяют нам думать, что:

1) Антирабические прививки не ухудшают течения экспериментального туберкулеза у морских свинок.

2) Иммунитет к бешенству у туберкулезных свинок развиваетя обычным путем.

3) В соответствии с результатами наблюдения за многочисленными привитыми за 40 летний период существования метода Pasteur'a, мы не должны считать туберкулез особым противопоказанием к назначению антирабических прививок.

5) В мозгу прививаемого животного может быть обнаружен *virus* с обычными свойствами или в измененной форме; в последнем случае его обнаружение требует заражения нескольких животных и длительного за ними наблюдения.

Из Киев. Сан-Бактериолог. Института и Научн. Исслед. Каф. Теор. Мед.

Модификация растительно-животных питательных сред.

П. Т. Шеремет.

Первая растительная среда из картофеля была введена Павловским в 1888 году для культивирования туберкулезных микроорганизмов. Введение, вообще растительных сред принадлежит Sander'у с 1893 года. После Павловского и Sander'а был предложен целый ряд рецептов растительных питательных сред (особенно из картофеля для культивирования различных микроорганизмов). Картоф 10% желатина Holz'а картоф. желатина С. 1% *jodkalium* Elsnero, картоф. агар Weil'я; картоф. желатина Jaeger'а; картоф. — глицериновый кровяной агар Bordet-Gengou; картоф. — овощные среды Berthelot; бульон из фасоли Mase и т. д.

В 1916 году Gaehtgens (Zentralbl. f Bak. Ban. 78, 1916 года) предложил свою картофельную среду для выращивания микроорганизмов для вакцин. Gaehtgens в своей питательной среде заменил дорого стоящий продукт — мясо, более дешевым — картофелем. Gaehtgens приготовляет свою среду так: 500,0 мелко нарезанного, очищенного картофеля наливается одним литром обыкновенной воды и оставляется при комнатной температуре на 3 часа, потом картофель варится при 100° один час. К сваренной картофельной массе Gaehtgens прибавляет 0,5% поваренной соли. Эта картофельная вода служит исходным материалом для приготовления твердых и жидких питательных сред. Для приготовления бульона Gaehtgens прибавляет к картофельной воде 1% пептона, разваривает, устанавливает слабо щелочную реакцию, затем фильтрует и подвергает стерилизации. Для приготовления агара для вакцин Gaehtgens берет всю картофельную массу, прибавляет 0,5% поваренной соли, 1% пептона, 2% *agar — agar'а*, — разваривает, устанавливает слабо щелочную реакцию, разливает в посуду и стерилизует.

Для уменьшения себестоимости вакцин нам пришлось испытать целый ряд всевозможных сред и мы остановились на среде Gaehtgens'а, как на самой дешевой среде.

Но среда Gaehtgens'а имеет ряд недостатков. Прежде всего как жидкая, так и твердая, она мало прозрачна. Приготовление по прописи Gaehtgens'а продолжается около четырех часов. Наконец среда Gaehtgens дает относительно малую урожайность микроорганизмов для приготовления вакцин.

Нас, конечно, в первую очередь, интересовало повышение урожайности картофельной среды. Мы смешивали картофельную воду с различными пептонами: Мартеновским, Готтингеровским и сухим пептоном Witte.

Как известно, пептоны, приготовленные путем переваривания пепсином, содержат при изменчивом количестве альбумина, большое количество настоящих пептонов, либо очень сложных полипептидитов. В панкреатических пептонах расщепление белков идет еще дальше: здесь мы находим преимущественно смесь все более и более простых

полипептидов с довольно значительным содержанием свободных амино-кислот. Кроме способа приготовления на составе среды сказывается и ряд других причин, в первую очередь, характер продуктов, из которых приготовляется пептон. А потому и рост микроорганизмов на одной среде, но с разными пептонами подвержен большим колебаниям.

Самый обильный рост для всех микроорганизмов мы всегда получали на средах с мартеновским пептоном.

Приготовление питательных сред. Очищенный, мелко нарезанный картофель наливается двойным количеством обыкновенной воды (лучше всего в ведре с крышкой); затем ставится в автоклав и нагревается до двух атмосфер в течение 10 минут, потом, после нагревания, когда давление в автоклаве упадет, картофель вынимается и оставляется на столе 10 – 15 минут для того, чтобы жидкость просветлилась. Затем верхний слой жидкости осторожно сливается через марлю и к картофельной воде добавляется 0,5% поваренной соли. Из такой картофельной воды мы приготовили ряд питательных сред: смесь картофельной воды с равным количеством Мартеновского пептона; разведение основного раствора Готтингера картофельной водой в отношении 1:10 и чистая картофельная вода с прибавлением одного процента пептона Witte.

Все эти смеси после прибавления пептона мы нагревали до кипения и горячими защелачивали *NaOH* до *Ph* 7,4 — 7.6 (по Sörensen'y), потом опять прогревали, после щелочения горячим фильтровали через фильтровальную бумагу или через толстый слой ваты. Приготовленный таким образом бульон служил нам исходным материалом для приготовления твердых и жидких питательных сред Приготовление питательного картофельного агара ничем не отличалось от приготовления его на обыкновенном бульоне.

К картофельно-пептонному бульону прибавлялся мелко нарезанный агар, разваривался, затем среды фильтровались и разливались в посуду.

Стерилизовали питательные среды в автоклаве при 1,5 атмосферы (по манометру) 15 минут. Питательная желатина с картофельно-пептонным бульоном приготовлялась так же, как и из обыкновенного бульона.

Из основных картофельно-пептонных питательных сред мы приготовляли среды Endo, Gonradi-Drigals'кого, Rothberger'a, 3% глицериновый агар и бульон, а также среду Bulir'a. Хорошо приготовленные картофельно-пептонные среды по своим физическим свойствам не отличаются от сред, приготовленных на Мартеновском бульоне или на бульоне Готтингера. Среду Gaehtgens'a и свои модификации мы испытывали с точки зрения урожайности микроорганизмов и сохранения биологических и морфологических свойств. Контрольными питательными средами служили бульон и агар Martin'a, бульон и агар Hottinger'a, среды Петрова, Hohn'a, Voudremer'a, Sabouraud и другие.

Испытание роста. B. typhus abdominalis на картофельно-пептонном агаре дает влажный, серовато-белый налет, покрывающий всю поверхность питательной среды. Культура легко смывается физиологическим раствором поваренной соли и дает равномерную суспензию микроорганизмов.

По урожайности микроорганизмов картофельно-пептонный агар давал столько же, сколько и агар, приготовленный на Мартеновском бульоне. Среда Gaehtgens'a давала всегда скудные урожаи микроорганизмов. На картофельно-пептоном бульоне. *B. typhi* быстро дает рост и равномерно мутит среду, которая впоследствии медленно проясняется и на дне пробирки образуется осадок. Картофельно-пептонная желатина под влиянием роста палочки Eberth'a

не разжижается. На картофельно-пептонном бульоне с *neutralrot. B. typh. abd.* вызывает покраснение среды. Газов не образуется. Способность к агглютинации при росте на картофельно-пептонном агаре *B. typhi ab.* не утрачивает; морфологических изменений *B. t. ab.* при росте на картофельно-пептонных средах не наблюдалось. *B. paratyphi B* на картофельно-пептонном агаре дает пышный, влажный, сероватo-белый налет, покрывающий всю поверхность среды.

Культура легко смывается физиологическим раствором поваренной соли и дает равномерную суспензию.

Картофельно-пептонные среды дают значительно большую урожайность микроорганизмов, (особенно картофельный агар с мартеновским пептоном), чем среды приготовленные обыкновенным способом на Мартеновском бульоне или на бульоне Hottinger'a.

B. paratyphi B на картофельно-пептонном бульоне сильно мутит среду, образует большое количество газов, среда постепенно проясняется и на дне пробирки образуется большой осадок. На агаре при росте уколом *B paratyphi B* разрывает среду Rothberger'a и происходит восстанавливание нейтральрот до желтого цвета. На бульоне с нейтральротом образуются газы и восстановление краски до желтого цвета. Способность к агглютинации *B paratyphi B* при росте на картофельно-пептонном агаре не утрачивает. Морфологических изменений *B paratyphi B* при росте на картофельно-пептонных средах не наблюдалось. *B. paratyphi A*, N_1, N_2, типы *Breslau*, Gärtner'a пышно растут на картофельно-пептонных средах, образуют газы и редуцируют краски. *B. communes* и *paracoli* пышно растут на картофельно-пептонных средах, образуют много газов и редуцируют нейтральрот до канареечно-желтого цвета. *B. dysenter*, Shiga-Kruse, Flexnera на картофельно-пептонном агаре дает пышный рост, особенно с Мартеновским пептоном.

Культура легко смывается физиологическим раствором поваренной соли и дает равномерную суспензию микроорганизмов. На бульоне быстро дает рост, среда равномерно мутнеет, газов не образуется; редукции красок не происходит на картофельно-пептонных средах. Морфологических изменений *B. dysenter.* не наблюдалось.

Vibrio cholerae asiaticae дает на картофельно-пептонном агаре белый, равномерный налет, покрывающий всю поверхность среды. Культура легко смывается физиологическим раствором поваренной соли. По урожайности мы получили на нашем картофельно-пептонном агаре значительно лучшие результаты, чем на среде Gaehtgens'a или на обыкновенном агаре. При посеве *V. chol. as.* на картофельно-пептонный бульон появляется равномерная муть. Способность к агглютинации при росте на картофельно-пептонном агаре не утрачивается, морфологических изменений не наблюдалось.

Staphylococcus pyogenes быстро покрывает толстым налетом всю поверхность картофельно-пептонный агар. Продукция пигмента ясно выражена.

Streptococcus pyogenes покрывает всю поверхность среды мелкими просвечивающими колониями серовато-белого цвета. Карто-

фельно-пептонный агар с Мартеновским пептоном дает более пышные колонии, чем на обыкновенном агаре или на среде Gaehtgens'a.

Gonococcus Neisser'a растет на картофельно-пептонном агаре в виде серовато-белых мелких колоний, появляющихся после 24 часов пребывания в термостате. Рост гонококка мы получаем только на картофельно-пептонном агаре, приготовленном с Мартеновским пептоном и мясной водой, на всех остальных средах мы роста не получали. Морфологических изменений гонококка не наблюдалось.

Meningoccocus Wechselbaumi дает на картофельно-пептонном агаре серовато-белые колонии, покрывающие всю поверхность среды. Особенно пышный рост мы получали после вторичных пересевов на картофельно-пептонный агар, приготовленный на Мартеновском пептоне с 3% глицерином. На среде Gaehtgens'a мы получили очень скудный рост менингококка. На глицериново-картофельном бульоне менингококк образует пленку, сам бульон слегка мутнеет.

Морфологических изменений на картофельно-пептонном агаре не наблюдалось.

B. anthracis на картофельно-пептонном агаре дает белые, крупные колонии, неправильной формы, постепенно сливающиеся между собою и образующие сплошной налет. На бульоне получается осадок в виде больших нитчатых хлопьев. Среда довольно быстро просветляется. В культуре уколом сибирская язва дает характерную „елочку". Вирулентность вакцины сибирской язвы не изменяется, морфологических изменений не наблюдалось.

B. mallei дает на картофельно-пептонном агаре белые колонии, просвечивающиеся на свету, неправильной формы, постепенно сливающиеся между собою и образующие сплошной постепенно буреющий налет. Пышный рост *B. mallei* получали на картофельно-пептонных средах с добавлением 3% глицерина. На бульоне получается сплошная муть с пленкой на поверхности бульона, а затем образуется тягучий, постепенно буреющий осадок.

Морфологических изменений бактерий сапа на картофельно-пептонных средах не наблюдалось.

B. tuberculosis на картофельно-пептонном агаре с 3% глицерином дает первые колонии на 5 — 6 день, заметные простым глазом. Колонии, постепенно разрастаясь, покрывают всю поверхность среды бугристым сухим налетом. В поверхности конденсационной воды образуется пленка, которая тянется по стенке пробирки довольно толстым слоем. Штамм *Vallé*, разрастаясь покрывает всю поверхность среды; *BCG.* растет медленно и редко покрывает всю поверхность среды. На картофельно-пептонном бульоне с 3% глицерином (р. 7) музейные культуры *B. tuberculosis* и штамм *Vallé* быстро вырастают, образуя толстую пленку на поверхности бульона, но по урожайности микроорганизмов картофельно-пептонный бульон уступает бульону Voudremer'a. При выделении чистых культур из мокроты на картофельно-пептонных средах по способу Sumioschi-Löwenstein'a мы получили гораздо меньше положительных результатов. чем на средах Петрова или Hohn'a.

Морфологических изменений при росте *B. tubercul.* на картофельно-пептонных средах не наблюдалось.

B. pyocyaneus на картофельно-пептонном агаре дает пышный рост, покрывая ясно пигментированным налетом поверхность среды, пигмент переходит на среду, которая в 2—3 суток окрашивается в сине-зеленый цвет, а современем делается темно-зеленой.

Капсульные бациллы. B. rhinoscleromatis, B. Friedländeri, B. Ozaen'a и *lactis aërogenes* на картофельно-пептонных средах дают пышный налет, постоянно сползающий на дно пробирки. Бульон равномерно мутится, в нем образуется большой осадок.

Пигментные микроорганизмы. B prodigiosus sar. lutea, B. violaceum, sarc. rosea, Staphylococcus albus дают на картофельно пептонном агаре пышный рост и образуют характерные пигменты.

Дрожжи растут на картофельно-пептонном агаре толстым белым налетом, покрывающим всю похерхность среды.

Microsporia на картофельно-пептонном агаре при комнатной температуре появляется на 4—5 день в виде маленького кружочка из белого пушка с небольшим возвышением в центре. Пушок первые дни серовато-белый. По мере роста пушок становится короче и принимает желтоватый оттенок. На бульоне образует толстую, крепкую пленку, которая так плотно прилегает к стенкам, что при быстром опрокидывании пробирки вверх дном жидкость не выливается.

Achorion Schönleini на картофельно-пептонном агаре заметен на 3—4 сутки при комнатной тепмературе. На среде появляется серовато-белый, круглый бугорок. Этот бугорок постепенно увеличивается по периферии и сохраняет при этом свою круглую форму. Поверхность колонии покрывается складками и углублениями. На картофельно-пептонном бульоне *Achor. Schönl.* образует пленку, которая со временем опадает на дно и образует довольно большой осадок.

Aspergil. при росте на картофельно-пептонном агаре, при комнатной температуре на 3—4 день, давал бесцветные, ветвистые колонии, впоследствии принимающие сероватую или серовато-сизую окраску. С течением времени колонии густым войлочком разрастались на поверхности среды.

Soor на картофельно-пептонном агаре при комнатной температуре пышно развивается ввиде сметанного налета. На бульоне образуется пленка белого цвета.

Euglena gracilis быстро давала рост на картофельно-пептонном бульоне, при чем бульон постепенно принимал зеленоватую окраску.

Выводы.

1. Добавлением картофельной воды к основному раствору Höttinger'a и к Martin'овскому пептону, получаются жидкие и твердые среды, пригодные для культивирования „лабора торных“ микроорганизмов.

II. Картофельно-пептонные среды могут с успехом заменить некоторые специальные среды, напр.: Sabouraud и другие.

III. В условиях практического применения, — для получения микробных вакцин, особенно из микроорганизмов кишечной группы, эти среды дают высокую урожайность.

Считаю для себя приятным долгом высказать благодарность профессору Марку Петровичу Нещадименко, за те ценные указания, какими я пользовался во время выполнения этой работы.

ЛИТЕРАТУРА.

1. M. Holz. Zeitschr. f. Hyg. B. 8. S. 143. 2. Elsner. Zeitschr. f. Hyg. B. XXI. S. 25. 3. H. Jaeger. Zeitschr. f. Hyg. B. X. S. 197. Sonder. Arch. f. Hyg. 1893. B. XII. S. 238. 5. Павловский. Ann. d. l' Inst. Past. 1888. 6. Платонов Вопросы туберк. № 2—3, том XII. 1929 г. 7. Романов. Журн. Патол. Микроб. и инфек. 6. 1924, т. I. 8. Kolle, Kraus, Uhlenhuth. Handbuch d. pathog. Mikroorgan. 9. Böhm u. Dietrich. Reagenzien und Nährböden. 1927 год. 10. L. Heim. Lehrbuch d. Bakteriol.

Из кафедры микробиологии. ГИМЗ. Ленинград [1]).

О диссоциации B. Danysz'a. [2])

Б. П. Эберт и Л. Г. Перетц.

В нашей работе „Zur Frage des Baeteriophagen des *B. enteritidis Gärtner und B. Danysz*“ [3]) мы показали, что бацилл *Danysz'a* отличается от бацилла *Gärtner'a* тем, что содержит бактериофаг. Будучи таким образом лизогенным, он оказался в то же время и лизосенсибельным. Стремясь объяснить это противоречие, мы предложили гипотезу, что „культура *Danysz'a* есть культура неоднородная и представляет из себя смесь лизогенных и лизосенсибельных индивидуумов“.

Стремление экспериментально доказать правильность этого положения и заставило нас обратиться к настоящей работе. При этом мы имели в виду и прикладную цель, получить возможно более стойкий и вирулентный штамм для целей крысо — и мышеистребления.

Для диссоциации нами был взят штамм *Danysz'a*, полученный из Парижского Пастеровского Института — обозначенный нами „*D* № 3“. Штамм этот по предварительному испытанию был вирулентным для крыс, но постепенно утратил вирулентность, а в дальнейшем как подробно выяснится ниже, почти полностью утратил ее и для мышей. Это уменьшение вирулентности очевидно связано с сохранением культуры на обычном косом агаре при комнатной температуре.

Культура в начале носила однородный характер и выискать отличающиеся колонии было трудно (на чашке с 350 колониями — одна отличающаяся).

По мере же ослабления вирулентности штамма диссоциировать его становилось все легче и легче вследствие увеличения числа менее вирулентных особей.

Такую же однородность колонии мы наблюдали в последнее время, когда взялись за диссоциацию новых штаммов *B. Danysz'a* „*Д* № 9“ и „*Д* № 10“ очень вирулентных для крыс, хранящихся все время на белковой среде.

---

[1]) Данная работа в значительной своей части проводилась в Инст. Сравнительной Патологии.

[2]) Выводы данной работы были предварительно сообщены С. И. Златогорову, любезно согласившемуся частично сообщить о них в своем программном докладе на 2-ом Съезде микробиологов в январе 1930 г.

[3]) Zentralbl. f. Bact. Bd. 115. 1929 г. доложено на 1-ом Всероссийском съезде микробиологов в мае 1928 г.

Для облегчения диссоциации мы, пользуясь общепринятой методикой, оставляли культуру расти несколько дней в бульоне и высевали отсюда на чашки. В этом и во всех других случаях чашки ставились в термостат на сутки при 37°, после чего на несколько дней а также до месяца и более при температуре 22° — 26°.

Переходя к описанию полученных таким способом рас, мы их обозначим как *V* (вирулентную) и „*A*" (авирулентную), или правильнее слабо вирулентную, в виду того, что свойства этих рас не совпадают с таковыми, описанными для общепринятых форм *S* и R. На таком обозначении мы остановились потому, что нам кажется отношение к вирулентности в данном случае представляет наибольший интерес, и кроме того, обозначать по принятому способу расщепленные формы на оснований вида колоний здесь было бы несколько сложнее, так как в зависимости от срока выращивания колонии имеют совершенно различный характер.

Колонии „*V*", плоские, сухие, круглые, края ровные, при микроскопическом исследовании легко волнистые; значительно прозрачнее и нежнее, чем „*A*". Микроскопически часто зернисты.

Колонии „*A*" — непрозрачные, выпуклые, сочные, слизистые, круглые, реже фестончатые. Через несколько дней в середине появляется вдавление, становящееся все более глубоким и колония приобретает вследствие этого валиковый вид, иногда очень резко выраженный, с глубоким кратерообразным вдавлением и высоким валом. Они значительно менее прозрачны, чем „*V*", микроскопически ясна наклонность к радиальной исчерченности, иногда очень резкой, порою группирующейся в отчетливые секторы. Иногда такие секторы резко отграничены и видны макроскопически, меняя соответствующим образом контуры колоний. При дальнейшем выращивании „*A*" — формы в течение еще ряда дней, колонии обычно становятся более плоскими и все более и более прозрачными, особенно с краев. Радиальная исчерченность постепенно сглаживается и при микроскопическом исследовании колония представляет из себя чаще всего очень нежное, гомогенное образование, состоящее из нескольких концентрических кругов, ясно видных и макроскопически, с возрастающей по направлению к периферии степенью прозрачности.

При бактериоскопическом исследовании оказалось, что „*V*" — форма представляет из себя палочку обычной для бацилла *Danysz'a* величины, формы и подвижности. Бактерии же из культуры „*A*" значительно более короткие, некоторые индивидуумы неотличимы от кокков, расположены единично или группами. Подвижность их в общем выражена слабо, многие же особи вовсе неподвижны.

„*V*" — форма равномерно мутит бульон. „A" — дает отчетливый осадок с соответствующим прояснением бульона. Особенно резко это сказывается при выращивании в условиях благоприятных для развития бактериофага: 4 — 6 часов при 37° и затем сутки при 22°. Получается плотный осадок и полное прояснение бульона.

В физиологическом растворе как „*V*", так и „*A*" — формы дают равномерную муть, но „*A*" — форма склонна постепенно давать осадок.

С целью выяснения вопроса о биохимической активности „*V*“ и „*A*“ — форм, испытано их отношение к лактозе, глюкозе, левулезе, сахарозе, галактозе, арабинозе, дульциту, изодульциту, декстрину, манниту и салицину. Ни в отношении газа, ни кислотообразования не удалось установить каких либо качественных или количественных различий, кроме отношения к декстрину: „*A*“ — форма разлагает декстрин с незначительным образованием кислоты, „*V*“ — не разлагает.

Различными оказались и антигенные свойства полученных культур. Сыворотка кролика, иммунизированного культурой „*V*“, резко агглютинирует аутогенный штамм и лишь очень слабо — культуру „*A*“. И обратно — сыворотка кролика, иммунизированного „A“ формой, агглютинируя „*A*“, почти не действует на „*V*“ [1]). При этом следует указать, что сыворотка кролика, иммунизированного „*V*“ — формой дает с аутогенным штаммом агглютинацию, как в количественном так и в качественном отношении значительно более резкую, чем сыворотка „*A*“ со своим штаммом. Характер агглютинации при этом у культуры „*V*“ крупнохлопчатый, у „*A*“ — мелкохлопчатый. Таково же отношение этих культур и к сыворотке Gärtner'a: с „*V*“ формой получается крупнохлопчатая, с „*A*“ — мелкохлопчатая агглютинация. Сыворотка кролика иммунизированного материнским штаммом „*Д* № 3“, агглютинирует обе формы („*V*“ и „*A*„) до одинакового титра. Опыты с антигенными свойствами полученных рас мы не считаем законченными и предполагаем их продолжить как в смысле анализа рецепторного аппарата, так и в реакции связывания комплемента.

Нами были поставлены также опыты с внутрибрюшинным введением полученных культур морским свинкам и с последующим изучением характера клеточной реакции. При этом получились ободряющие результаты, но так как они получены пока лишь на двух парах свинок, то делать выводы из этих опытов мы считаем преждевременным.

Наиболее интересным и важным нам казалось выяснение вопроса о вирулентности полученных культур. В этом отношении удалось получить следующие результаты. При скармливании белым мышам по $^1/_2$ суточной агаровой культуры получилось, что „*A*“ обладает меньшей вирулентноостью (срок гибели в среднем 7,5 дней), чем „*V*“ — форма (среднее 5,5 дней). Вирулентность же последней равна исходному штамму „*Д* № 3“ [2]).

По прошествии 8 месяцев хранения на агаре (пересевы от 1 до 5 раз в месяц) соотношения между вирулентностью „*V*“ и „*A*“ — форм если и изменились, то стали еще отчетливее: при скармливании $^1/_4$ суточной агаровой культуры у „*V*“ средний срок гибели

---

[1]) Кровь от кроликов была взята для этого опыта через 8 дней после однократной иммунизации. Такие сыворотки являются обычно особенно специфичными, что подтвердилось и в данном случае.

[2]) Этот опыт был поставлен на 9 мышах, по 3 мыши для каждой культуры. Для дальнейших опытов мы так же не имели возможности брать более, чем по 6—12 мышей. Но нам кажется, что это не обесценивает полученных нами результатов, т. к. они оказались во всех опытах однозначными.

равен 6,3 дням (6, 6 и 7 дней), у четырех же мышей, кормленных культурой „А" дни гибели — 8, 10, 21 и четвертая осталась жива (90 дней).

Между этим опытом и следующим был перерыв в 7 месяцев, при котором агаровые культуры, хранившиеся летом в теплом помещении, высохли и для оживления их они были залиты бульоном. При этом получились очень интересные результаты: вирулентность исходного штамма „*Д* № 3" (которая была, как указано равна вирулентности „*V* — формы) резко изменилась, почти исчезла [1]), соотношение же вирулентности „*V*" и „А" — форм осталось прежнее.

Повторный опыт (при котором культура вводилась (*per os*) дал хотя не столь резкие, во совершено того же смысла результаты: у „*V*" — формы средняя смертность — 6,3 дня (6,6 и 7 дней) у „*А*" — средняя — 8,3 дня (7,9 и 9 дней); из зараженных же трех мышей культурой „*Д*" № 3", две мыши погибли через 12 и 23 дня, третья осталась жива (убита через 76 дней).

Полученные результаты, нам кажется, могут иметь и практический интерес, в данном случае применительно к вопросу мышеистребления, ибо они показали, что в то время, как обычная вирулентная культура *B. Danysz'a* в зависимости от условий хранения может уменьшить и даже совершенно утратить вирулентность, полученные нами штаммы в этом отношении очень стойки и сохранили вирулентность почти после полного высыхания.

С этой точки зрения мы, между прочим, решили подойти и к выяснению сущности среды С. С. Мережковского (10% белкового отвара).

Как известно гл. обр. из его работ, именно на этой среде удается сохранять вирулентность бактерий *Danysz'a*. После полученных нами, приведенных сейчас результатов, мы предположили, что причина найденного Мережковским факта та, что на ней лучше, чем на других средах сохраняется тип „*V*" и развивается меньше или вовсе не образуется тип „*А*".

Для выяснения правильности этой гипотезы мы поставили следующий опыт: 2 штамма *B. Danysz'a*, „*Д* № 9" и „*Д* № 10", которые ряд лет культивировались исключительно на белковой среде и по испытании нами оказались резко вирулентными для крыс [2]) „*V*", мы культивировали параллельно (в течение трех дней) в бульоне и на белковой среде, после чего делали высевы на чашки. По прошествии 24 часов при 37° и 8 дней при 22° — 23° разница замечена не была. Спустя же еще 22 дня при 20° — 23° на тех же чашках оказалась очень резкая разница: в то время, как „*Д* № 10" с белковой среды дал обычный, характерный для *B Danysz'a* рост, все без исключения колонии той же культуры „*Д* № 10", но бульонной, оказались резко измененными, близкими к типу „*А*" или к потерявшему вирулентность типу „*Д* № 3". Интересно при этом, что штамм „*Д* № 10" не только при тех же условиях, но и из той же порции бульона и белковой среды, но высеянный на чашки на сутки раньше, никаких изменений не дал. Это вполне соответствует постоянно наблюдаемому факту, что вирулентность необязательно утрачивается на обычных питательных средах, но лишь иногда, под влиянием каких то неуловимых условий. Белковая же среда, повидимому, в значительной степени гарантирует от этих колебаний.

---

[1]) При этом произошли вполне соответствующие резкие изменения и в морфологических и биологических свойствах культуры „*Д* № 3". Большинство колоний стали типа „*А*".

[2]) Сроки гибели от культуры „*Д* № 9" равны 7, 9 и 10 дней. С культурой „*Д* № 10" — 6, 9 и 15 дней (при вскармливании 15 куб. с. суточной бульонной культуры).

Этими опытами, нам кажется, вскрывается сущность сохраняющего вирулентность влияния среды Мережковского на *B. Danysz'a*.

Указанные опыты с вирулентностью форм „*V*" и „*A*" представляют, нам кажется, не только теоретический интерес, но могут иметь и большое практическое значение, ибо, они уже дали нам штамм „*V*" *Danysz'a* очень вирулентный для мышей, и что особенно важно, такой, вирулентность которого не изменяется даже при длительном сохранении его в совершенно неподходящих условиях [1]). К сожалению мы в начале этой работы не имели в своем распоряжении штамма достаточно вирулентного для серых крыс и поэтому, полученный нами штамм „*V*" может иметь значение лишь для истребления мышей, но не крыс, что практически представляет меньший интерес. Сейчас же мы получили штамм *B. Danysz'a* вирулентный для серых крыс; уже удалось расщепить его на формы, по характеру колоний очень близкие к „*V*" и „*A*" и мы надеемся, что аналогично описанным результатам, нам удастся получить культуру прочно сохраняющую в неблагоприятных условиях свою вирулентность, пригодную для практического истребления серых крыс.

Наконец, что касается отношения полученных нами культур к бактериофагу, то здесь вопрос решался нами в двух направлениях, с точки зрения лизосенсибельности и лизогенности.

В отношении лизосенсибельности решение этого вопроса не представляет никаких трудностей. Оба варианта, равно как и исходный штамм оказались лизосенсибельными и при этом приблизительно в одинаковой степени. Значительно сложнее решить вопрос, содержит ли культура бактериофаг. Для выяснения этого вопроса мы пользовались методом, вкратце уже описанным нами в цитированной выше работе.

В основе этого метода лежит следующее рассуждение. Для того, чтобы облегчить обнаружение бактериофага в культуре его следует размножить. Но если культура лизогенна, то она обычно и лизорезистентна и поэтому при посеве ее бактериофаг не размножается не потому, что его нет, а потому, что нет соответствующего субстрата для его размножения. Отсюда ясна следующая постановка опыта. Мы взяли исскуственно полученный нами резистентный штамм *B. Gärtner'a* в течение более года полностью сохраняющий свою резистентность, посеяли его в бульон вместе с обычной культурой *B. Gärtner'a*, которая, будучи лизосенсибельной, является подходящим субстратом для резистентного лизогенного штамма. Через 4—6 часов при 37° и 18 — 24 часа при 20° — 24° бульон фильтровали и фильтрат испытывали на присутствие бактериофага. Испытание производилось, разумеется, тоже с обычным лизосенсибельным штаммом. Для этой цели, полученный фильтрат приливается в пробирку к соотвтетствующей бульонной культуре, густотой около 200 миллионов (в данном случае к лизосенсибельному *B. Gärtner'a* и оставляется на 4—6 часов при 37° (а иногда еще на 18—24 часа

[1]) Наряду с приведенными выше результатами, на вирулентность этого штамма указывают и опыты д. Л. П. Брюлловой, которая воспользовалась этим нашим штаммом для своей работы „Об изменении чувствительности к инфекционным заболеваниям под влиянием отравления бензином". При этом оказалось, что при заражении 80 мышей подкожно $^1/_{200}$ агаровой культурой все 80 мышей погибли. Средний срок гибели — 6,6 дней.

[2]) В дальнейшем, почти без ущерба для отчетливости результатов, фильтрование через свечи удалось заменить нагреванием при 58° в течение 45 минут, что позволило пользоваться этим способом в широком масштабе.

при 20°—24). Полученной таким образом смесью смачивается косой агар. В случае присутствия в культуре бактериофага, получаются в зависимости от количества его или девственные пятна или более редкий рост, а иногда полная стерильность.

Этот метод мы применили для выяснения того, содержится ли бактериофаг в культуре *B. Danysz*'a. В качестве субстрата здесь служила культура *B. Gärtner*'а (по соображениям, указанным в цитированной выше работе). Культура эта была предварительно многократно проверена на отсутствие в ней бактериофага. В других опытах мы обходились и без добавления культуры *B. Gärtner*'а в качестве субстрата, так как нами было заранее доказано, что *B. Danysz*'а одновременно и лизогенен и лизосенсибелен и, следовательно, он сам может служить субстратом для размножения содержащегося в нем бактериофага.

Этим способом нами проведено очень большое количество опытов, как с культурами различных штаммов *B. Danysz*'а, так и с формами „*V*" и „*A*". При этом выяснилось, что далеко не всегда удается даже такой методикой обнаружить бактериофаг в культурах, но все же это нам удалось несколько раз еще в предыдущей работе по отношению к различным штаммам *B. Danysz*'а. В настоящей же работе, применением этой методики, нам удалось обнаружить бактериофаг и в культурах „*V*" и „*A*", в последней, правда со значительно большими трудностями и многим менее отчетливо, чем с культурой „*V*". Таким образом мы получили, что бактериофаг содержится не только в исходном штамме „*Д* № 3", факт установленный нами раньше и многократно проверенный и при выполнении настоящей работы, но и в полученных из него культурах „*V*" и „*A*".

Эти результаты показывают, что высказанная нами прежде гипотеза о том, что культура *B. Danysz*'а представляет из себя смесь особей лизогенных и лизосенсибельных, может быть и неправильна, но эти результаты, с другой стороны, вновь подтверждают основное наше положение о связи вирулентности с бактериофагом, ибо и расщепленные культуры *B. Danysz*'а содержат бактериофаг и, при этом, в более вирулентной культуре „*V*" — бактериофаг обнаруживается легко и отчетливо, в менее же вирулентной „*A*" — с большим трудом и значительно менее отчетливо.

Выводы.

1. Удалось расщепить *B. Danysz*'а на вирулентную для белых мышей („*V*") и слабо вирулентную („*A*") расы. Полученные культуры отличаются одна от другой величиной и формой бактерий, а также интенсивностью движения. Резко различен характер роста (вид колоний на агаре, отношение к бульону). С точки зрения биохимической активности, разницы почти нет. Агглютинабельность резкая лишь с аутогенными сыворотками. Свести полученные расы к типам *S* и R (по Hadley) не удается.

2. Вирулентность полученных культур для белых мышей различна. Вирулентность штамма „*V*" очень стойка и постоянна. Она не уменьшилась при длительных, чрезвычайно неблагоприятных условиях хранения при которых исходный материнский штамм стал совершенно авирулентным. С этой точки зрения работа представляет практический интерес, так как дала в наше распоряжение штамм очень подходящий для мышеистребления и позволяет нам

надеяться получить в ближайшее время такую же подходящую культуру для целей практического крысоистребления.

3. Причиной того, что на среде Мережковского (10% белковом отваре) особенно прочно сохраняется вирулентность *B. Danysz'*а заключается, повидимому, в том, что на ней не образуется или образуется в минимальной степени форма „*A*".

4. Как „*V*" так и „*A*" — формы лизосенсибельны. Оба эти штамма в то же время и лизогенны. При этом доказать присутствие бактериофага в культуре „*V*" легче и проявляется он резче, чем в культуре „*A*". Это подтверждает высказанную нами в прежней работе мысль о связи между содержанием в культурах бактериофага и вирулентностью их.

Из Паразитолог. лаборат. Ленингр. Ветерин. И-та и Протозоолог. Отд. Сев.-Кавказск. Научно-исследоват. И-та.

К вопросу о паразитах простейших.

В. Л. Якимова.

I. Литература.

Вопрос о паразитах простейших ведет начало с 90-х годов прошлого века, когда Danglard 1895, описал, как. паразита ядра амеб, одного из низших грибков, названного им *Nucleophaga amoebal.* В дальнейшем подобные же организмы видели Gruber 1904, у *Amoeba viridis,* Pénard, 1905, у *Amoeba terricola,* Doflein, 1907, у *Amoeba vespertilio,* Mercier, 1907, 1910, у *Entamoeba blattal.* Точно также видели подобных же ядерных паразитов Tyzzer, 1920, у *Pigolimax gregavinoformis,* Nöller, 1921, у *Endolimaxnana* и *Iodamoeba bütschlii.*

Равным образом найдены паразиты протоплазмы простейших. Wenyon, 1907, видел подобных же паразитов у *Entamoeba muris.,* Leger и Dubosq, 1904, нашли *Sphaerita* у *Entamoeba salpal* из прямой кишки морских рыб *Box salpa* и *Box boops.* Chatton и Brodsky 1909, видели *Sphaerita* у *Amoeba limax.* Mackinnon, 1913, 1914, описывает такие же кокковидные паразиты у *Entamoeba minchini. Sphaerita*—формы найдены в протоплазме паразитических амеб: Dobell'ом, 1919, *Endolimax nana,* и Nöller'ом, 1921, у *Jodamalba bütschlii, Dientamoeba fragilis, Entamoeba dysenteriae* и *Entamoeba coli.*

Формы, которые можно причислить к коккам, видел Danglard, 1896, 1897, у *Sappinia pedata,* Wenyon 1907, у *Entamoeba muris* и Nägler, 1910, у *limax*-амеб.

Мы оставляем в стороне грибков из группы *Saproligniaceae* (Penard 1912), *Mucidineae* (*Amoebophilus,* Dangeard, 1910), жгутиков (*Cryptomonas*; Schaudinn, 1896), корненожек (*Allogoomia*), паразитирующие у амеб; *Thulamophoval* и *Foraminifera* также могут быть заражены, бактериями *Chytoidiaceae, Saproligniaceae.* У *Heliozoa* Brandt описал паразитов, принимаемых им за *Saproligniaceae,* у *Radiolaria* наблюдались *Amoebophrya.*

Также нередко наблюдаются паразиты у жгутиковых: экто- и эндопаразитические *Chytridiaceae* у *Euglenidae* (*Sphaerita dangeardi* Chatton и Boodsky, 1909) и *Chlamydomonadinal.*

Нередко заражаются инфузории (бактериями, мастигамёбами, *Chytridiaceae,* инфузориями), причем иногда подвергаются разрушению макро- и микро-нуклеус. Печенко, 1911, видел в ядре и протоплазме особенного паразита, названного им *Drepanospira*

mülleri. Иногда же в простейших живут даже многоклеточные (нематоты в инфузории *Pychotrix monocystoides*). У грегарии, в качестве паразитов, бывают микро-и гаплоспоридии.

Wenyon, говорит, что он видел в 1907 г. у *Trichomonas muris* в пищеварительных вакуолах светопреломляющие кокковидные тела. В 1926 г. он говорит, что они были паразитами и представляют собою споры *Sphaerita*.

Cunha и Muniz 1923 описали их у *Trichomonas* под именем *Sphaerita minor*.

II. Собственные наблюдения.

В июле 1929 г. мы, во время работы на Северном Кавказе (Пятигорск) по пироплазмозу крупного рогатого скота, исследовали кишечник 19 лягушек (виды *Rana viridis* и *Hyla arborea*). У 13 из них было найдено в испражнениях большое количество *Trichomonas batrachorum Perty*, 1852, с 3 передними свободными жгутиками и тупым, оканчивающимся назади аксостилем и особым продолговатым телом около ядра, как это описывает у этой трихомонады Janicki, 1915, у *Trichomonas angusta*—Алексеев, 1924, и у *Trichomas muris* Wenyon, 1921, и которые последний автор считает парабазальным аппаратом.

У *Rana viridis* паразиты были свободны от каких-либо включений. Но у 2 *Hyla arborëa* попадались изредка такие, в протоплазме которых были кокковидные включения круглой формы, величиной в 1,0—1,5 μ. Они группировались обыкновенно в кучки неправильной формы, но были также и отдельно лежащие от общей кучки. Количество их в одном паразите было от 1—2. Количество зараженных перихоманад было 1,89%.

По Leishman'y они красились в темно-синий цвет; железным гематоксилином по Heidenhain'y,—в черный. Вокруг кучек не было никакой светлой зоны, которую можно было бы считать за оболочку или за вакуолу; они лежали в протоплазме совершенно свободно.

Кроме включенных в протоплазму трихомонад кучек, последние наблюдались на мазках лежащими совершенно свободно. И здесь форма кучек была также неправильная, и они не имели никакой связи с какими либо элементами. Количество организмов в этих кучках было от 30 и свыше 100.

Эти картины наблюдались как на мазках из содержимого кишечника, так и на мазках с соскобом слизистой оболочки последнего.

Зараженных трихомонад было более на мазках из содержимого кишечника, тогда как свободные кучки кокков были многочисленнее на мазках слизистой оболочки кишечника.

Являются ли эти образования *Sphaerita* формами? Мы не думаем этого. Мы ни разу не видели спорангий как в трихомонадах, так и в свободном состоянии. Ни разу не наблюдалось хотя бы подобие оболочки. Затем разнообразная конфигурация кучек исключает мысль о такой сболочке.

Мы считаем эти образования за кокки, которым даем название *Micrococcus batrachorum*.

RÉSUMÉS.

Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Medizin zu Leningrad.

Ueber den Enfluss der Splenektomie auf den Verlauf der enteralen und parenteralen Infektion.

B. P. Abramson und E. H. Rostowa.

Die Versuche sind aufgebaut auf zwei Prämissen. Die erste — die auf experimenteller Basis begründete Annahme einer vikarierenden Hyperplasie des nach Milzentfernung zurückbleibenden Retikuloendothelialen Apparates. Die zweite — die von Oerskov, Jensen u. a. vertretene Ansicht, dass bei enteraler Breslauinfektion die Mesenterialdrüsen als primäre regionäre Filter des *R.E.S.* in Betracht kommen.

Die Versuchsanordnung bestand in Entmilzung einer Serie von weissen Mäusen und nachfolgender Breslauinfektion. In der I Serie wurden 10 entmilzte Mäuse 2½ bezw. 3½ Monate nach Milzentfernung mit fallenden Dosen Breslaukultur *per os* infiziert. Als Kontrollen 12 Mäuse von gleichem Gewicht mit analoger Dosen infiziert.

Von ersteren sterben 3 und zwar zwei Mäuse die 0,01 Bouillonkultur und eine der beiden Mäuse die 0,001 Bouillonkultur erhalten hatten. Die zweite mit 0,001 Bouillonkultur und die übrigen 9, die mit 0,0001 und zwei mit 0,00001 Kultur infizierter Mäuse überleben.

Von den Kontrollen sterben alle bis 0,0001 infizierten Mäuse und eine von zwei mit 0,00001 infizierten.

Es gelang somit bei Einhaltung der zur Ausbildung einer vikarierenden Hyperplasie erforderlichen Frist eine erhöhte Resistenz gegen enterale Breslauinfektion bei entmilzten Mäusen nachzuweisen.

Die II an 10 Mäusen durchgeführte Versuchsserie wich von der ersten nur dadurch ab, dass die 3 Monate nach Splenektomie in fallenden Dosen vorgenommene Breslauinfektion intravenös erfolgte.

Bei solcher Versuchsanordnung blieb der Unterschied zwischen den Versuchs — und Kontrollmäusen aus.

Auch die III Versuchsserie (10 Mäuse) bei der die enterale Breslauinfektion *bereits 10 Tage* nach erfolgter Milzentfernung durchgeführt wurde, ergab eher einen Unterschied zu Gunsten der Kontrollen. Verfasser schliessen aus den entgegengesetzten Resultaten der drei Versuchsserien, dass der in der Literatur sich widerspiegelnde Widerstreit der Meinungen bezüglich der Beeinflussung des Infektionsverlaufes durch Splenektomie nur als Ausdruck der verschiedenen Versuchsanordnungen zu deuten sei.

Die entgegengesetzte Erscheinung der Resistenzsteigerung bezw. Resistenzverminderung bei ein — und derselben Serie von splenektomierten Mäusen und gegenüber ein — und demselben Infektionserreger in direkter Abhängigkeit von der verschiedenen Applikationsart lassen sich nur überbrükken bei Inrechnungsetzung des Begriffs des *ersten örtlichen* Zusammentreffens zwischen Mikro — und Makroorganismus. Die Einschaltung eines durch die vorangegangene Splenektomie funktionstüchtiger gemachten Filters auf dem bei gegebener Infektionsart üblichen Invasionswege (Mesenterialdrüsen bei enteraler Breslauinfektion) kann zu Ercheinungen der Resistenzsteigerung führen, die keineswegs zum Ausdruck zu kommen und keineswegs im Gegensatz zu stehen brauchen mit einer unveränderten bezw. verminderten Resistenz bei einer Applikationsart bei welcher die Mehrleistung des primären Filters ausgeschaltet bleibt.

Antivirusthérapie des cancers sphacélés.

M. Aitoff (Paris).

Les épithéliomas sphacélés sont le siège d'une flore abondante et variée. Sous l'influence de l'antivirusthérapie les tissus sphacélés disparaissent, l'écoulement diminue, perd toute odeur et cesse d'être irritant.

La modification de la flore microbienne est très rapide. Elle se manifeste par une simplification remarquable de la flore microbienne qui tend à devenir monomicrobienne. Le dernier microbe qui persiste est un diplocoque grampositif dont les caractères se rapprochent le plus de ceux du pneumocoque de Fraenkel.

L'amélioration de l'état local s'accompagne constamment d'une phagocytose intense.

De l'Institut Bactériologique „Pasteur" de Léningrad.

Sur la biologie du virus du typhus exanthématique durant la période de l'affaiblissement de l'épidémie.

Iw. Hach, L. Basilewskaja, M. Krohl, S. Leytman.

Après avoir étudié pendant deux ans plusieurs foyers du typhus exanthématique nous avons pu établir 1) que dans certains d'entre eux on a signalé un nombre restreint de cas de typhus malgré une assez grande extension territoriale de l'infection, 2) que dans les points contaminés l'affection ne dépasse pas les limites des familles isolées et qu'enfin même dans les familles atteintes un ou deux membres seulement prennent le typhus malgré la présence d'un certain nombre de sujets qui ne sont pas apparemment immuns.

Ces foyers atypiques au point de vue de la fréquence des épidémies du typhus exanthématique dans le passé ne se distinguaient

pas d'une manière sensible des foyers voisins, dans lesquels le cours des poussées épidémiques n'offrait rien d'extraordinaire.

Supposant que les particularités épidémiologiques des foyers ci dessus mentionnés pouvaient dépendre des propriétés biologiques extraordinaires du virus exanthématique nous avons entrepris une série d'expériences qui avaient pour but d'étudier certains traits de la caractéristique biologique du virus qui agissait dans les foyers. Au cours du travail nous avons étudié l'extension des poux atteints du typhus exanthématique dans le foyer et sa dépendance de la morbidité, la réceptivité des poux dans des conditions expérimentales par nutrition sur les malades ainsi que la réceptivité des cobayes à l'inoculation du matériel typhique humain.

Pour établir la présence du virus exanthématique on avait recours à l'inoculation aux cobayes.

Ces expériences ont démontré: 1) que dans les conditions ci dessus indiquées ceux qui entourent un malade on un convalescent peuvent être „porteurs" de poux atteints du typhus exanthématique sans qu'on puisse signaler chez eux des symptômes d'infection, 2) que les poux soumis à la nutrition expérimentale sur les malades et inoculés ensuite aux cobayes ne déterminent pas toujours chez ces derniers l'infection et enfin 3) qu'à l'inoculation du sang et de la moelle d'un typhique ou de l'encéphale d'un cadavre le nombre relatif de cobayes offrant le résultat positif était de beaucoup inférieur au chiffre habituel.

Nous avons réussi à démontrer par des expériences spéciales que dans les foyers que nous avons étudiés à côté des affections typiques ont eu lieu aussi des cas de typhus exanthématique atypique non seulement chez des enfants mais aussi chez des adultes.

Des 17 souches du virus, que nous avons obtenues seulement cinq ont déterminé une affection typique chez des cobayes de la première génération, trois ont conservé cette faculté dans les générations suivantes. Dans deux souches, du nombre de celles qui ont déterminé une affection typique aux inoculations par passages, l'intensité de l'affection était aussi soumise à des fluctuations considérables et quelquefois dans plusieurs générations de suite on pouvait observer des cas d'une „infection inapparente" indubitable chez tous les animaux inoculés ou chez quelques uns d'entre eux.

Quant aux autres souches une courbe thermique de type très affaiblie leur était caractéristique dans toutes les générations.

Tout ce que nous venons d'exposer prouve à notre avis que dans les conditions que nous avons indiquées, le trait caractéristique du virus exanthématique était sa virulence affaiblie à l'égard de l'homme, du cobaye et des poux. Nous admettons aussi que dans ce cas concret la biologie modifiée du virus exanthématique et les particularités épidémiologiques des foyers il existait dans une certaine mesure une dépendance immédiate.

Nous croyons aussi avoir démontré par nos expériences que dans les mêmes foyers du typhus exanthématique peuvent exister simultanément des souches du virus qui au moins dans des conditions expérimentales ne sont pas identiques quant à leur biologie.

Laboratoire Bactériologique de l'Institut de Médecine de Kharkof.

Sur le métabolisme chez les microbes.

(Etude comparée du métabolisme des substances azotées chez le bacille *coli et* chez le bacille *typhique).*

D. Grinef et E. Roubane.

Le présent travail est une étude du métabolisme chez le bacille typhique et le bacille coli. Le métabolisme peut être déterminé par les changements qui se produisent dans la quantité des substances azotées des milieux de culture, changements qu'on établit à l'aide des réactions protéiques colorées. Les résultats de nos expériences montrent clairement que le bacille *coli* modifie foncièrement et énergiquement les substances azotées sur lesquelles il se développe. Durant sa croissance il décompose en premier lieu les peptones et les polypeptides et en second lieu les groupes du tyrozine, du tryptophane et du phénil alanine. C'est ces derniers qu'il assimile le mieux. Le bacille *typhique* vit surtout aux dépens des peptones et des polypeptides dont il décompose 40 à 50%. Quant aux groupes du tryptophane et du phénil alanine que le bacille typhique dégage des anneaux aromatiques de l'albumine il ne les décompose presque point.

L'étude du métabolisme chez les microbes est d'une grande importance pour la compréhension des processus infectieux.

I-er Institut San.-Bactériologique Metchnikof. Kharkov.

Sur la nature de la toxine et de l'anatoxine du bacille typhique.

W. S. Derkatch et T. F. Fécenko.

Le bacille typhique qui pousse en bouillon à la rate forme une membrane à la surface. Repiquée sur gélose cette membrane donne naissance aux colonies R et S du b. typhique. Les filtrats des cultures à croissance superficielle sont plus toxiques que ceux des cultures troublant le bouillon uniformément. Le *B. typhi abdominalis* produit des substances toxiques solubles.

Les toxines du b. typhique ont été eprouvées en injections intradermiques sur l'homme, la chèvre, le lapin et le cobaye.

S'expérimentation sur l'homme démontra l'activité de plusieurs toxines en dilution 1 : 3000.

A part l'homme, la sensibilité à l'action de la toxine, après injection intradermique de 2—50 doses cutanées, fut constatée chez le cheval, la chèvre, le lapin et le cobaye.

Les malades de fièvre typhoïde au cours de la première semaine de la maladie donnent 88,8 p. 100 de réactions positives à l'injection intradermique de la toxine; au cours de la deuxième semaine — 78 p. 100, de la 3-ème semaine — 50 p. 100 et de la 4-ème semaine — 28,6 p. 100.

Entre la réaction Widal positive et la réaction cutanée à la toxine typhique il existe une relation inverse. Ce phenomène peut être interprété par la formation dans l'organisme du malade typhique — à part les agglutinines et les substances fixant le complément — des anticorps neutralisant la toxine typhique.

La cuti-réaction à la toxine typhique chez les malades de fièvre typhoïde présente, dans la majorité des cas, des traits caractéristiques de la réaction de neutralisation.

La toxine typhique possède des propriétés antigéniques et provoque la formation d'anticorps spécifiques dans l'organisme des animaux immunisés.

La toxine typhique est neutralisée par le sérum immun spécifique et par le sérum des convalescents typhiques.

Le sérum des animaux immunisés contient jusqu'a 200 unités antitoxiques, évaluées à l'aide de la méthode cutanée (réaction de neutralisation sur l'homme).

Aus d. Mikrob. Labor. d. Med. Inst. zu Odessa.

Ueber die Ursachen des anaphylaktischen Schocks.

W. Jelin.

Bei der Sensibilisierung des Organismus durch parenteral einverleibtes Eiweiss kommt es in den inneren Organen zu einer Reihe von histologischen Veränderungen, unter denen die gesteigerte Glykosenablagerung in den Leberzellen von besonderer Bedeutung ist.

Der anaphylaktische Schock nach der Eiweissreinjektion wird durch plötzliches Ueberschwemmen des Blutes mit grossen Mengen unveränderten Glykogens aus den Leberzellen, und vielleicht auch aus den Muskeln, ausgelöst. Der anaphylaktische Schock ist die Folge der akuten Glykogenämie, d. h. einer akuten Glykogenvergiftung.

Aus dem Tarassewitsch-Institut für experimentelle Therapie und Kontroll-Serum — Impfstoff-Institut — Moskau.

Zum Studium des Staphylokokken-Bakteriophagen.

N. L. Giwago und A. N. Nikolsky.

Aus den aus dem Eiter der Kranken gezüchteten Staphylokokkenkulturen kann man in einer ganzen Reihe von Fällen Bakteriophagen gewinnen, die das d'Herelle Phänomen nicht nur mit dem homologen, sondern auch mit heterologen Staphylokokkenstämmen hervorrufen.

Nach völliger Lysis der Kultur *in vitro* entstehen sekundäre Kulturen, die sich morphologisch und biologisch von der Ausgangskultur unterscheiden.

Die Veränderung der äusseren Kolonienform geht entweder in der Richtung einer Entstehung von schleimig-verflossenen oder trockenen, unebenen Formen vor sich, wobei dieselben ihre virulenten Eigenschaften und ihre Fähigkeit vom entsprechenden Bakteriophagen lysiert zu werden einbüssen.

Das Studium der von den Kranken unmittelbar gezüchteten Staphylokokken-Stämme deutet auf das Vorhandensein von gleichen mannigfaltigen Formen hin, wobei das Vorherrschen einer bestimmten Kolonienart mit dem Charakter der Erkrankung in Zusammenhang steht und bei Anwendung von Phago-Therapie berücksichtigt werden muss.

Aus dem Bakteriologischen Staatsinstitut in Smolensk.

Das experimentelle Studium über die Eigenschaften der Diphterieanatoxine.

M. Isabolinski und W. Gitowitsch.

(erscheint in der Zeitschrift für Immunitätsforschung etc.).

Aus dem Forschungsinstitut für Hygiene und Immunitätslehre, Berlin-Dahlem.

Die Eiweiss-Anaphylaxie bei tuberkulösen Meerschweinchen im Vergleich mit nicht tuberkulösen Kontrollen.

E. Friedberger und D. Gajzago.

Bisher liegen unseres Wissens keine Untersuchungen darüber vor, wie sich mit Eiweiss präparierte und nebenbei tuberkulöse Tiere gegenüber entsprechend vorbehandelten, aber nicht tuberkulösen Kontrollen verhalten.

Vereinzelte Beobachtungen von Friedberger schienen dafür zu sprechen, dass tuberkulöse Tiere, trotz ihrer sonst gesteigerten Reaktionsfähigkeit, für die Anaphylaxie weniger empfindlich waren, als entsprechend präparierte, nicht tuberkulöse Kontrollen.

Wenn man die Infektion, und namentlich die chronische Infektion als Analogon der Anaphylaxie im Sinne der Infektionstheorie von Friedberger auffast, so liesse sich erwarten, dass bei den gewissermassen doppelt präparierten Meerschweinchen d. h. durch das artfremde Eiweiss und die Tuberkuloseinfektion präparierten Tieren, das Eiweiss bei der Reinjektion eine andere Wirkung haben musste, als bei den tuberkulosefreien und allein mit Eiweiss präparierten Kontrollen. Wir haben da in der Tuberkuloseinfektion gewissermassen eine fortlaufende, nebeneinandergehende Präparierung und Schockauslösung mit der Tuberkelbazillensubstanz in weit untertötlichen Dosen.

Es ist bekannt, dass bei mit mehreren Eiweissarten präparierten Tieren die Reinjektion des einen Eiweiss in untertötlichen Dosen die tötliche Reinjektionsdosis für das andere Eiweiss heraufsetzt, wenn auch der Unterschied nach Untersuchungen der Friedbergerschen Schule, sowie bei Karssner und Ecker bei mit Eiweissgemisch präparierten Tieren nicht sehr gross ist. Es war danach anzunehmen, dass auch der Infektionsprozess der Tuberkulose die Tiere etwas weniger empfänglich machte für das Eiweiss einer voraufgegangenen Präparierung.

Wir gingen also daran, bei mit Eiweiss präparierten und zugleich tuberkulösen Tieren und bei entsprechend gesunden Kontrollen, die tötliche Reinjektionsdosis des Eiweiss zu ermitteln. Es wurde eine grössere Anzahl Meerschweinchen aus der gleichen Quelle und von

gleichen Gewicht in die Versuche eingestellt. Die Hälfte der Tiere erhielt zunächst eine kräftige Infektion mit Tuberkelbazillenreinkultur *(Typus humanus)* subkutan in die linke Inguinalgegend. Nach 10 Tagen wurden die infizierten Tiere und die gesunden Kontrollen mit je 0,05 ccm Hammelserum vorbehandelt und nach etwa 21 Tagen wurde der anaphylaktische Zustand gegenüber Hammelserum bei den beiden Gruppen genau ausgewertet.

Die tuberkulösen Tiere hatten dann schon alle deutliche Symptome, namentlich deutlich fühlbare Schwellung der Inguinaldrüsen.

Wir haben im ganzen für diese Versuche in 3 Versuchsreihen 20 resp. 30 resp. 40 Meerschweinchen (alles Männchen) verwandt, wovon immer die Hälfte der Tiere mit Tuberkelbazillen infiziert war.

Aus den Versuchen ergibt sich die Tatsache, dass mehr oder weniger hochgradig tuberkulöse und zuvor präpariert gewesene Meerschweinchen mehr vom Eiweiss der Reinjektion vertragen, als die Kontrollen. Der Unterschied ist nicht sehr gross, da er aber in 3 Versuchsreihen mit 90 Tieren immer wieder in Erscheinung trat, so ist an seinem Bestehen nicht zu zweifeln.

Spezifische und aspezifische Therapie bei Gonorrhoe.

J. Forssman (Lund.).

Bei der Gonorrhoe scheint keine Immunität vorzukommen. Gonokokkensera und Gonokokkenvaccine sind daher vom Immunitätsstandpunkt aus wertlos, können jedoch auf Grund ihrer aspezifisch reizenden Eigenschaften einen Einfluss auf die gonorrhoeische Infektion ausüben, was die genannten Präparate mit anderen aspezifischen Reizmitteln wie z. B. Milch gemeinsam haben.

Es sind vor allem die gonorrhoeischen Komplikationen, die von aspezifischen Mitteln beeinflusst werden; nur in Ausnahmefällen gilt dies für die Schleimhautprozesse.

Das auf die Milchinjektionen folgende Fieber scheint keine therapeutische Bedeutung zu besitzen.

Von den Blutveränderungen im Anschluss an eine intramuskuläre Milchinjektion scheint möglicherweise der Grad der Leukozytenzunahme nach dem frühen Leukozytenfall mit dem therapeutischen Effekt einigermassen parallel zu gehen. Wo diese Leukozytenzunahme gering ist, bleibt auch der therapeutische Effekt aus oder ist schwach.

Aus d. Bakter. Inst. „Pasteur" zu Leningrad.

Zur serologischen Charakteristik des B. abortus equi.

M. I. Kanjewsky.

Mit Hilfe der Receptorenanalyse konnte bei vergleichenden Untersuchungen mit *B. paratyphi B. (Schottmüller)* Stämmen festgestellt werden, dass beiden Stämmen ein gemeinsamer thermostabiler Rezeptor zukommt und je ein artspezifischer thermostabiler und thermolabiler Rezeptor.

Institut des Malad. Infectieuses Metchnikow. Moscou.

Le rôle du bactériophage dans la dissociation microbienne des bacilles dysentériques Shiga-Kruse.

W. Krestownikowa et E. Truchina.

L'ouvrage actuel est une étude sur l'influence du bactériophage sur les formes dissociées de „R" et „S" du bacille dysentérique de Shiga-Kruse.

A la suite d'un certain rapport entre le bactériophage et une souche sensible „s" on peut reproduire toutes les formes intermédiaires de „S" à „R" que nous voyons dans la dissociation en conditions naturelles. Les formes stables ne subissent paint de transformations pareilles. De même les formes „R", sensibles au bactériophage se transforment et prennent l'aspect des formes „S".

Au moyen de repiquages sur gélatine qui retient l'action du bactériophage on peut de nouveau transformer les formes „R" stables en formes „S".

Les diverses souches de *bacilles de Shiga*, mises en contact avec le bactériophage se comportent différemment: les formes „S" des unes sont sensibles, tandis que les formes „R" sont stables, et au contraire les „S" des autres sont stables, tandis que les „R" sont sensibles à l'action de ce phénomène.

Il est probable que d'après l'état de résistance ou de sensibilité on peut expliquer la prédominence des unes ou des autres formes dans les souches.

Le bactériophage exerce une influence marquée sur la dissociation microbienne.

Zur Frage der lokalen spezifischen Immunität der Haut.

M. A. Kouschnarjoff (Odessa).

Bei intrakutaner Einverleibung von Diphterieanatoxin findet eine lokale Resistenzsteigerung der Haut gegen Diphterietoxin statt.

Die Wirkung des Diphterieanatoxins ist spezifisch und hängt von der Absättigung entsprechender für Diphterietoxin empfänglicher Zellrezeptoren ab; daher wird das nachträglich eingeführte Toxin nicht gebunden, sondern resorbiert.

Die Immunitätsintensität der Haut hängt von der Konzentration oder der Masse spezifischer haphtophorer Gruppen des Diphterieanatoxins ab.

Aus dem Bakteriologischen Institut „Pasteur" zu Leningrad.

Ueber den Einfluss des Reizes auf die Ausbildung von Sekundärsymptomen bei experimenteller Kaninchensyphilis.

J. J. Lieberman und N. P. Ivanoff.

Von sämtlichen bisher bei der Kaninchensyphilis geübten Impfmethoden haben nur die Scrotal-bezw. Intratestikulärimpfung weite Ausbreitung gefunden. In Abhängigkeit von der Virulenz des zur

Verwendung kommenden Stammes entstehen nach verschieden langer Zeit: bei der Scrotalimpfung das primäre ulcus, bei der Intratestikulärapplikation — ein Syphilom. Des häufigeren schwinden die primären Symptome recht bald und es sind keinerlei weitere Krankheitssymptome am Kaninchen zu verzeichnen. Zuweilen treten aber nach Abklingen der Primärsymptome sekundäre Erscheinungen auf, die wesentlich als papulöse Veränderungen an der Lidhaut, an den Lippen, den Nasenflügeln, den Ohrwurzeln und der Schwanzwurzel lokalisiert sind. Auch an der Vorder- und Hinterläufen und auf der Kopfhaut findet man gelegentlich Veränderungen, die den Charakter eines knotigen Syphilids tragen. Ausserdem beobachtet man mitunter spezifische Entzündungen an der Hornhaut und der Iris.

Alle obigen Veränderungen werden für gewöhnlich erst 2—4—6 Monate nach erfolgter Impfung vermerkt.

Während Brown und Pearce, Uhlenhuth und Grossmann von einem relativ häufigen Auftreten der Sekundärerscheinungen sprechen, behauptet Müller das Auftreten der Sekundärsymptome nach Scrotal — und Intratestikulärimpfung nur ausnahmsweise beobachtet zu haben.

Bei unseren Versuchstieren erfolgte die Verimpfung von luetischem Material in das linke Testikel. Gleichzeitig mit der Infektion oder zu verschiedenen Zeitpunkten nach stattgehabter Infektion führten wir in das rechte Testikel des Versuchstieres ein Stückchen normalen Hodengewebes (vom Kaninchen) ein.

Wir konnten in Uebereinstimmung mit den Befunden von Prigge, Ermiloff und and. feststellen, dass bei solchem Vorgehen zunächst das mit luetischem Material geimpfte Testikel mit typischer Syphilombildung reagiert und nach Ablauf einer gewissen Zeit auch das zweite mit normalem Hodengewebe implantierte Ei in gleicher Weise erkrankt.

Es lag die Frage vor, ob das Untergreifen des syphilitischen Prozesses auf das zweite traumatisierte aber nicht infizierte Testikel nicht nur im Gefolge des Traumas sondern als Ausdruck einer gewissen Organspezifität des Luesvirus aufsufassen sei, oder ob durch Implantierung des gleichen normalen Hodengewebes auch an anderen Körperstellen das gleiche Resultat zu erzielen wäre. Zu diesem Zwecke wählten wir die Rückenhaut des Kaninchens als Ort der Applikation, da bekanntlich gerade im Bereich des Rückens luetische Veränderungen höchst selten beim Kaninchen aufzutreten pflegen.

Die entsprechend durchgeführten Versuche haben nun gezeigt, dass 40—50 Tage nach intratestikulärer Impfung, die sekundären Erscheinungen in Form von papulösen Syphiliden auch an der Rückenhaut des Kaninchens aufzutreten pflegen und zwar entsprechend der Implantationsstelle und auf die nächstliegende Umgebung übergreifen. Das aus den Sekundärveränderungen gewonnene Reizserum zeigt die Anwesenheit einer grossen Menge von Pallidaspirochäten.

Durch weitere Untersuchungen soll festgestellt werden ob diese Erscheinungen gebunden sind an die Impfung mit *Hodengewebe*, oder ob das Trauma als solches für solches Geschehen verantwortlich ist.

L'Institut Bacterologique „Pasteur" de Léningrad.

Sur la métode de la réaction de Weil-Felix.

Sophie Leytman.

Dans le présent travail nous avons étudié la question sur la possibilité d'application des suspensions tuées *B. proteus* X_{19} après une longue conservation et des sérums typhiques conservés *in vitro* en qualité de sérum „standard".

Nous nous sommes servis pour ce travail de la suspension alcoolique du *B. proteus* X_{19} préparée d'après la méthode originale de Bien et de Sontag et des sérums des typhiques exanthématiques et des convalesants.

Les données que nous avons obtenues montrent que l'agglutinabilité de la suspension alcoolique du *B. proteus* X_{19} conserve de 6 à 13 m. et ne cède presque en rien à la culture *in vivo* du *B. proteus* X_{19}.

Si nous comparons les propriétés aggutinantes des frais sérums typhiques et de ces mêmes sérums après 3 — 6 mois de conservation *in vitro* en ampoules à la glacière nous constaterons que leur titre change peu.

La suspension alcoolique conservée s'agglutine bien non seulement par de frais sérums mais aussi par le sérum „standard".

Tout ce que nous venons de constater nous permet de recommander aux laboratoires périphériques où la simplification de la réaction de Weii-Felix est de rigueur l'emloi des suspensions alcooliques d'après Bein et Sontag et des sérums „standard" en qualité de contrôles.

L'Institut de Serotherapie de Kopenhagen.

Etudes sur l'éffet curatif du sérum antidiphterique.

Th. Madsen et S. Schmidt.

L'introduction du sérum antidiphtérique dans la thérapeutique humaine fut un événement exceptionnelement important. Les premièrs résultats obtenus avec ce nouveau remède semblaient être au delà de toute espérance. Cependant peu d'années aprés l'efficacitè du sèrum antidiphtérique parut à beaucoup de cliniciens moins persuasive qu'au début. Ceci n'était pas sans étonner les expérimentateurs ne divers laboratoires qui avaient réüssi a produire des sérums de plus en plus riches en antitoxine. On se demanda si la valeur curative d'un sérum est vraiment en stricte relation avec sa teneur en antitoxine. Au Congrés International d'Hygiéne à Paris en 1900 E. Roux faisait observer qu'il n'existe pas de parallélisme entre le titre d'un sérum en unités antitoxiques et son pouvoir curatif. D'après l'idée de Roux le sérum antidiphtérique devait contenir á côté d'un principe antitoxique, des substances antimicrobiennes ayant la mission d'affronter le bacille envahis seur et de faciliter ainsi la chute des membranes.

Les faits communiqués par Roux avaient pour, suite que l'importante question sur le rapport entre la teneur en antitoxine des sérums antidiphtériques et sur la valeur thérapeutique fut soumise a une analyse pénétrante dans les divers laboratoire.

Des recherches étendues entreprises par Kraus et ses collaborateurs pendant les années 1903—13 donnaient lieu a la conclusion que l'antitoxine provenant de différents sérums antidiphtériques présentait une avidité différente vis à vis d'une même toxine: ainsi un sérum a avidité énergique envers la toxine serait doué des propriétés curatives supérieures qu'un tel dont l'avidité est faible. D'aprés les expériences de Kraus les sérums a faible pouvoir antitoxique jouissent en général des propriétés thérapeutiques plus accusées que les sérums fortement antitoxiques.

Les travaux expérimentaux de ces dernieres années ont fourni un moyen précieux pour étudier *in vitro* quelques unes des questions relatives a la réaction toxine-antitoxine: la réaction de floculation de G. Ramon.

La réaction de G. Ramon permet d'évaluer d'une part le pouvoir neutralisant (le pouvoir antigène intrinsèque) de la toxine et d'autre part la teneur en antitoxine de l'immun-sérum. Les résultats de Ramon confirmés par un nombre d'expèrimentateurs ont été contestés par quelques savants. Il sort un peu du cadre du présent mémoire de discuter ces divergences.

Nous nous proposons d'envisager ici une seule question particulièrement intéressante tant au point de vue pratique que théorique:

La vitesse de réaction entre toxine et antitoxine. Technique d'experience et terminologie.

Les essais de floculation ont été faits avec un volume fixe de toxine de 10 cm. Dans une série de tubes contenant cette quantité de toxine le sérum à examiner était introduit en doses décroissantes. L'intervalle entre les doses du sérum correspondait à 10% environ. D'après nous, il est difficile d'atteindre une plus grande exactitude. L'étalonnage de la toxine-test se faisait au moyen d'un sérum desséché et déterminé préalablement sur cobayes selon la méthode d'Ehrlich. Les mélanges de la toxine étalon et du sérum à titrer étaient portés au bain-marie à 40°, et observés à des intervalles de temps différents.

Nous proposons l'emploi de l'indice Kf pour l'indication du temps de floculation. En parlant de la valeur Kf il faut toujours se rappeler que cette grandeur varie selon les conditions d'expériences (notamment la température joue un rôle prépondérant à cet égard); on doit, par conséquent, toujours indiquer à quelle température l'opération a été faite.

Le röle de la toxine dans la réaction de floculation.

La valeur Kf dépend en premier lieu de la toxine utiliisée à l'expérience. Elle est plus grande pour une toxine faible que pour une toxine forte (au point de vue du pouvoir neutralisant). Une

toxine titrant 1 ou 2 unités antigéniques par cm^3 demande peut-être 10 à 15 heures pour donner de floculation, alors que celle-ci survient dans 15 à 20 minutes si la toxine contient 12 à 15 unités par cm^3. Entre ces deux valeurs extrêmes se posent naturellement toute une gamme de transitions; par exemple une toxine renfermant 5 unités floculerait dans 80 à 90 minutes sous les mêmes conditions que celles valant pour les deux premières toxines, etc.

Quand une toxine vieillit, le pouvoir toxique s'abolit, comme on le sait, progressivement sans que la propriété neutralisante vis-à-vis de l'antitoxine subisse une modification semblable (Ehrlich). Il est intéressant de noter que si la toxine est conservée à une température basse (0—10), la propriété floculante peut se tenir constante pendant de longues années (30 ans). La toxicité ne joue donc aucun rôle pour l'avidité de la toxine vis-à-vis de l'antitoxine; même les toxines devenues anodines (anatoxines) peuvent avoir gardé intégralement leur avidité floculante.

Le rôle du sérum antidiphtérique dans la réaction de floculation.

Divers sérums floculent, comme nous venons de le dire, à des temps différents, indépendamment de leur titre antitoxique. Les sérums faibles présentent souvent une avidité floculante plus énergique que les sérums forts.

Parmi 100 sérums, 11 seulement ont une valeur Kf inférieure à 30 minutes. D'autre part, seulement 8 sérums floculent très lentement (Kf au dessus de 120 minutes). La majeure partie, 80% environ, réagit dans à peu près l'heure en moyenne (entre 30 et 120 minutes).

Dans beaucoup de cas la valeur de Kf reste constante pour un sérum provenant d'un seul animal, même si les échantillons ont été pris à des époques très différentes au cours de l'immunisation et que, par conséquent, le titre antitoxique montre de grandes fluctuations.

Comme cette „avidité" floculante semble être indépendante de la qualité de l'antigène administré — contrairement à la teneur en antitoxine — nous avons examiné de plus près les propriétés de quelques sérums se distinguant notamment par leur avidité.

Nous attachons un intérêt tout particulier à la relation entre les résultats de titrage *in vitro* et *in vivo* des sérums antidiphtériques.

Les sérums à floculatian rapide montrent un titre plus élevé *in vivo* qu'*in vitro*. Il en est inversement pour les sérums à floculation très lente. La grande catégorie comportant les sérums avec une valeur Kf moyenne donne presque le même titre (en tenant compte des erreurs d'expérience inévitables), soit qu'on se sert de l'une soit qu'on s'adresse à l'autre technique de mesure.

D'après notre expérience (sur plusieurs milliers de sérums) 80% ont une Kf-valeur moyenne, tandis que 10 % présentent une avidité floculante très énergique et 10% sont très faiblement avidés. Il faut tenir compte de ce fait quand il s'agit de déterminer la valeur Lf des toxines étalon déstinées au titrage des sérums par la méthode de floculation. On doit à ce but se servir d'un sérum

à avidité floculante moyenne puisque, pour les sérums appartenant à cette catégorie, il y a une concordance satisfaisante entre les résultats de titrage *in vitro* et *in vivo*. Si l'on choisit son sérum étalon parmi ceux à floculation rapide, on obtient une valeur trop élevée pour la toxine et, par conséquent, les sérums qu'on titre ensuite vis-à-vis de cette toxine vont paraître plus forts *in vitro* qu'*in vivo*. Au contraire, si un sérum qui flocule très lentement a servi à l'étalonnage, la valeur obtenue pour la toxine sera trop petite, et les titres des sérums déterminés avec une telle toxine sont inférieurs à ceux résultant d'un titrage aux animaux.

Il faut se souvenir que jusqu'à présent il a été généralement admis que le procédé d'Ehrlich fournirait une image fidèle de la réaction s'établissant entre toxine et antitoxine. Comme nous le verrons dans un instant cette façon de voir n'est pas justifiée. On ne doit pas oublier que la technique reposant sur l'emploi des cobayes — malgré son utilité incontestable dans la pratique — a été choisie arbitrairement et qu'on n'a pas ou n'a pas eu, jusqu'à maintenant — un contrôle solide permettant de vérifier si — suivant la dite méthode — il est possible de déterminer toujours le point neutre d'un mélange toxine-antitoxine. Rappelons, dans cet ordre d'idées, que plusieurs constatations expérimentales, tels le phénomène d'Ehrlich, l'effet singulier de Bordet-Danitz, sont difficilement réductibles et prêtent encore à la controverse.

La vitesse de neutralisation entre toxine et antitoxine.

Nous employons à de tels essais des lapins blancs pesant 2000 g.

La technique a été comme suit:

On prépara plusieurs séries de mélanges identiques composés par une dose Lf de toxine étalon et des doses décroissantes du sérum à titrer. Une série etait injectée intraveineusement aux lapins immédiatemant après sa préparation; les autres étaient laissées à l'étuve pendant un temps plus ou moins long avant l'injection. Si le sérum employé neutralise instantanément la toxine, on obtient le même résultat soit que les mélanges fraîchement préparés sont injectés, soit qu'on injecte ceux ayant reposé à l'étuve pendant quelque temps (qui ne doit naturellement pas dépasser une certaine limite afin d'éviter une modification de la toxine ou du sérum; nous nous sommes assurés de la stabilité de la toxine et de l'antitoxine avant l'expérience). Si, au contraire, il s'agit d'un sérum à avidité médiocre ou faible, il en faut une quantité supérieure pour neutraliser la toxine si le mélange avec celle-ci est injecté immédiatement après sa constitution que si le sérum a été en contact avec la toxine pendant quelque temps avant l'injection. Le temps de neutralisation peut varier beaucoup (entre 0 et 30 heures) pour les divers sérums. Une comparaison entre le titre cobaye et le titre-lapin (résultant de l'injection du mélange toxine-antitoxine fraîchement préparé) d'une série de sérums à avidité différente montre un parfait accord pour les sérums à avidité très énergique. Pour tous les autres sérums on constate une différence plus ou moins grande de sorte que le titre-lapin est toujours inférieur

à titre-cobaye. Cette différence est d'autant plus grande que l'avidité du sérum est faible. Ceci est probablement dû au fait que le mélange toxine-antitoxine est résorbé assez lentement du tissu sous-cutané (pauvre en vaisseaux) du cobaye et par conséquent, l'union des deux composants a eu le temps de s'effectuer avant. Peut-être le tissu sous-cutané joue-t-il aussi un rôle catalyseur singulier (Morgenroth). Dans cet ordre d'idées, il est assez intéressant de noter que des mélanges toxine-antitoxine qui paraissent neutres lorsqu'ils sont injectés par la voie sous-cutanée peuvent déterminer des accidents dans le cas où on les introduit dans les muscles [1]). Cependant, il existe des sérums, dont l'avidité pour la toxine est si faible qu'on peut constater un effet différent selon que les mélanges toxine-antitoxine sont injectés (par la voie souscutanée aux cobayes) récemment préparés ou après un repos à l'étuve pendant 24 heures par exemple.

Nous pensons avoir ainsi tranché définitivement la question de l'avidité de l'antitoxine diphtérique. Nos recherches montrent d'une façon irréfutable que l'antitoxine provenant d'individus divers possède une avidité très inégale vis-à-vis de la toxine appropriée. En outre, nous tenons à souligner que la méthode d'Ehrlich ne suffit pas pour déterminer la valeur thérapeutique des sérums. Il faut avoir recours aux lapins en se servant de l'injection intraveineuse pour obtenir des renseignements solides à cet égard.

En se basant sur ce dernier procédé on peut répartir les divers sérums — d'après leur avidité — en trois catégories:

1) les sérums à avidité très énergique (Kn = 0)
2) „ „ „ „ moyenne (Kn = ½ — 1 h)
3) „ „ „ „ faible (Kn = 2 h).

C'est ce que nous faisons à l'Institut Sérologique de Copenhague. Le premier groupe est réservé exclusivement aux malades très gravement atteints de diphtérie (injections intraveineuses). Le 2-me groupe est utilisé au traitement des cas moins graves, tandis que les sérums appartenant à la 3-me catégorie sont à rejeter.

Aus dem Bakteriologischen Institut „Pasteur" zu Leningrad.

Zur Lösung einiger Probleme des Diphtheriebazillenträgerstums.

P. Maslakovetz, A. Budakoff und N. Romanenko.

Vorläufige Mitteilung.

Diese Mitteilung hat den Zweck das Interesse auf die obengenannten Probleme zu lenken und andere Förscher zu gemeinsshaftlicher Arbeit heranzuziehen.

Die Autoren haben bei einigen Diphteriebazillenträgern in der Rachenhöhle die Anwesenheit von Toxin nachgewiesen. Auf Grund

[1]) Kgl. Dansk. Vidensk. Selsk. Biol. Medd. 1926, V, 8.

dieser Befunde sind sie zu dem Schlusse gelangt, dass das Auftreten der antitoxischen Immunität in einem gewissen Alter nicht von hereditären biologischen Faktoren (wie Friedberger auf dem letzten Mikrobiologenkongress in Moskau behauptete) bedingt wird, sondern vom Aufsaugen von Toxin aus der Rachenhöhle bei Bazillenträgern. Die Methodik war folgende: die Rachenhöhle wurde vermittels Pulverisation mit Boratbufferlösung (5—7 cm) ausgespült, das Spulwasser bei Zimmertemperatur, unter periodischen Schüttelungen, bis zur vollständigen Sterilität mit Toluol bearbeitet. Die Wirkung der auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeit an Gewebskulturen geprüft. Hach hat festgestellt, dass die Anwesenheit geringster Quantitäten des Diphterietoxins das Wachstum der Gewebskulturen hemmt oder entstellt. Den Versuch begleitet eine ganze Reihe von Kontrollen, unter anderem auch mit Neutralisation durch antitoxisches Serum. Die Anwesenheit von Toxin wird als festgestellt angenommen, wenn in der Kontrolle mit Neutralisation das Wachstum der Gewebskulturen normal ist. Als weiteren Beweis der Anwesenheit von Toxin in der Spülflüssigkeit wird die Nekrose angesehen, welche bei intrakutaner Injektion dieser Flüssigkeit bei Meerschweinchen eintritt, indess die mit antitoxischem Serum neutralisierte Flüssigkeit keine Nekrose hervorruft. Bei den Versuchen an Meerschweinchen wurde die sterile Spülflüssigkeit im Exikator ausgetrocknet und der trockne Rest in einer kleinen Menge destillierten Wasser gelöst. Vermittels einer ganzen Reihe von Versuchen haben die Autoren nachgewiesen, dass die Toxinbildung in den verschiedenen Spülflüssigkeiten bei ihrer Beimpfung mit ein-und derselben Kultur nicht mit gleicher Intensität vor sich geht. Es gibt Spülflüssigkeiten in denen nach fünftägigem Wachstum der Kultur kein Toxin nachgewiesen werden kann, und solche, in denen die Toxinbildung sehr energisch vor sich geht (0,1 einer solchen Flüssigkeit tötet Tauben im Verlaufe von 4 Tagen).

Die Autoren haben bei der Beimpfung einiger Spülflüssigkeiten Veränderungen der biochemischen Eigenschaften der angewendeten Kulturen beobachtet. In dieser Richtung sind die Arbeiten noch in ihrem Anfangsstadium und deshalb werden sie nur beiläufig erwähnt.

Nachdem sie eine Reihe von Tatsachen angeführt haben, kommen die Autoren zu dem Schlusse, dass einregistrierte Diphteriebazillenträger in der Regel nicht an Diphterie erkranken. Beobachtungen betreffs der Diphteriemorbidität in Familien, in welche aus den Krankenhäusern Scharlachrekonvaleszenten-Diphteriebazillenträger zurückgekehrt waren und in Familien, in denen Diphterieerkrankungen stattgefunden hatten, führten die Autoren zu dem Schlusse, dass die Inkubationsperiode bei der Diphterie äusserst kurz ist und dass zur Erkrankung prädisponierte Kinder so schnell erkranken, dass es nicht gelingt, bei ihnen ein vorhergehendes Bazillenträgertum festzustellen. Da das klinische Bild der Diphterie sich nur gleichzeitig mit dem Eindringen des Stäbchens in die Schleimhaut entwickelt, nehmen die Autoren an, dass pathologische Zustände der Schleimhaut dieses Eindringen des Infektionserregers begünstigen.

Blumenau hat nach Einführung von mit Diphterietoxin durchtränkten Wattebauschen in die Nase von Kindern auf der Schleim-

haut der betreffenden Nasen weissgraue, festsitzende Häutchen beobachtet. Die Autoren fassen diese Häutchen, als das Resultat pathologischer Veränderungen, die vom Toxin in der Schleimhaut hervorgerufen werden, auf und nehmen an, dass beim Bazillentragen die Bildung bedeutender Toxinmengen in dem Substrat der Rachenhöhle zu pathologischen Veränderungen der Schleimhaut führt und auf diese Weise das Eindringen der Krankheitserreger und die Erkrankung begünstigt. Wenn die Toxinbildung im Substrat gering ist, bleibt die Erkrankung aus, das Bazillenträgertum führt in diesem Falle zur Ausbildung einer antitoxischen Immunität. Ist das Substrat zur Toxinbildung untauglich, so kommt weder eine Erkrankung, noch eine antitoxische Immunität zu Stande.

Die Autoren verwerfen jede Bekämpfung des Bazillenträgertums und sind der Ansicht, dass das Bazillentragen für die Bazillenträger nützlich ist, weil es in der Regel keine Erkrankung hervorruft und zur Immunität führt, für die Gesellschaft auch nur Gutes mit sich bringt, weil es das Erlöschen der Epidemien bedingt. Was die negative Rolle des Bazillenträgertums, insofern es als Ansteckungsquelle auftreten kann, anbetrifft, sind die Autoren der Meinung, dass die negative Rolle vermittels aktiver Immunisierung empfänglicher Altersgruppen der Bevölkerung unschädlich gemacht werden kann.

Service épidémiologique du 1-er Institut Sanitaire-Bactériologique de l'Ukraïne.

Sur l'autolyse-precipito réaction au cours de la fièvre typhoïde.

L. N. Obéroutcheff.

La vérification de l'autolyse-précipito réaction de Laird, Conover et Butts entreprise par le Service épidémiologique de l'Institut avec le sérum du lapin immunisé par l'émulsion de b. typhique tué et l'usage de $Al(OH)_2$ pour clarifier l'autolysat, donna les résultats suivants:

Sur 13 malades typhoïques ayant la fièvre, deux seulement presentèrent une réaction négative. Dans l'un de ces cas il s'agissait d'une infection paratyphique A, dans l'autre — la réaction étant négative le 16-ème jour de la maladie devint positive le 24-ème jour.

Sur 10 convalescents (après deux analyses négatives de *faeces)* 3 donnèrent une reaction négative et 7 — positive. L'examen des hommes sains donna toujours des résultats négatifs.

Conclusions.

1) L'autolyse-précipito réaction est une méthode plus sensible que l'ensemencement.

2) Ne présentant pas une méthode qui permette de diagnostiquer la fièvre typhoïde dès son début la réaction peut servir à decouvrir les porteurs de germes.

3) La valeur diagnostique de la réaction augmenterait encore si l'on arrivait à prouver qu'elle reste négative dans toutes les autres infections.

Aus dem Institut „Robert Koch“ — Berlin.

Kann man die Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch experimentelles Fleckfieber verhindern?

R. Otto.

Von klinischer Seite ist mehrfach die Beobachtung gemacht worden, dass ein Asthma oder eine sonstige Idiosynkrasie nach dem Überstehen einer akuten Infektionskrankheit mehr oder weniger verschwindet. Da nach dem Stande unserer Kenntnisse wohl nicht daran zu zweifeln ist, dass hinsichtlich des Reaktionsablaufs enge Beziehungen zwischen den Idiosynkrasien und der experimentellen Anaphylaxie bestehen, so hatte ich bereits vor 5 Jahren an Meerschweinchen Versuche angestellt, um zu prüfen, ob sich vielleicht auch die experimentelle Anaphylaxie des Meerschweinchens durch fieberhafte Infektionen beeinflussen lässt.

Inzwischen haben auch Pasteur Vallery—Radot, Giroud und Andrée Hugo auf Grund der Beobachtung, dass eine Überempfindlichkeit bei den Menschen gelegentlich unter dem Einfluss einer Infektion verschwindet, versucht, ob man die gleiche Erscheinung im Tierversuch beobachten könne (Compt. rend. Soc. biol. 1929, Bd. 101, S. 804). Sie sensibilisierten *Kaninchen* durch zweimalige subkutane Injektion mit Pferdeserum und erzeugten bei diesen Tieren 2 bzw. 5 Tage vor der Reinjektion eine fieberhafte Erkrankung und zwar durch die intramuskuläre bzw. kutane (skarifizierte Haut) Infektion mit Schweinerotlaufbazillen. Die Prüfung auf Überempfindlichkeit erfolgte während des Ablaufs der fieberhaften Infektion, 17 Tage nach der letzten Pferdeseruminjektion, mit 2,0 ccm Pferdeserum intravenös. Die infizierten Kaninchen zeigten die gleichen anaphylaktischen Erscheinungen wie die Kontrolltiere. Es ergab sich also, *dass beim Koninchen der anaphylaktische Schock während des Ablaufes einer künstlichen Infektion nicht verhindert wird.*

In einer zweiten Versuchsreihe (ibidem S. 806) prüften die Autoren, ob eine experimentelle Infektion das Zustandekommen der Sensibilisierung verhindert. Auch diese Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, die durch Impfung mit Schweinerotlaufbacillen in die skarifizierte Haut infiziert waren. Nach 5 Tagen wurde ihnen auf der Höhe der Infektionserscheinungen normales Pferdeserum zur Sensibilisierung subkutan injiziert. Bei der Reinjektion nach einigen Wochen wurde Pferdeserum wieder wie oben, intravenös injiziert. Sämtliche Tiere erkrankten dabei in gleicher Weise wie die Kontrollen. Die *experimentelle Infektion* mit Rotlaufbazillen *verhinderte also auch nicht die Sensibilisierung der Kaninchen.*

Unsere Meerschweinchen-Versuche verliefen in folgender Weise:

Versuchsreihe 1:

Am 16. 2. 25. wurden 3 Meerschweinchen im Gewicht von rund 300 g mit je 1,0 ccm einer Gehirnemulsion 1 : 15 (mit Kochsalzlösung) des fleckfieberkranken Meerschweinchens Nr. 48 intraperitoneal infiziert (4. Fiebertag). Von diesen Tieren

erhielt { Nr. 53 am gleichen Tage
Nr. 58 am 25. 2. (1. Fiebertag)
Nr. 59 am 25. 2. (2. Fiebertag)

1,0 ccm normales Pferdeserum $^1/_{100}$ (= 0,01) subkutan. Die Kontrollen (Meerschweinchen 49 — 52) erhielten am gleichen Tage 1,0 ccm einer Emulsion 1 : 15 normalen Gehirns intraperitoneal. Die Emulsion enthielt zugleich in 1 ccm 0,01 ccm normales Pferdeserum. Von den Kontrollen erhielten:

am 13. 3. Mee 49 0.2 ccm norm. Pf. S. iv. Erfolg: tot $2^1/_2'$ (typischer Schocktod),
am 13. 3. Mee 50 0,1 ccm norm. Pf. S. iv. Erfolg: krank?
„ „ 51 0,05 „ „ „ „ „ „ 0?
am 17. 3 „ 52 2,0 „ „ Mensch. S. iv. „ 0.
Dann erhielt von den Versuchstieren
am 13. 3. Mee 53 0,2 ccm norm. Pf. S. iv. Erfolg: tot 4' (typischer Schocktod),
am 18. 3. Mee 58 0,2 ccm. norm. Pf. S. iv. Erfolg: leicht krank, erholt sich
am 18. 3. Mee 59 0,2 ccm norm. Pf. S. iv. Erfolg: sehr schwer krank, erholt sich.

Versuchsreihe 2:

Am 21. März 25. wurden 3 Meerschweinchen im Gewicht von rund 300 g mit je 1,0 ccm einer Gehirnemulsion 1:15 (Kochsalzlösung) des fleckfieberkranken Meerschweinchens Nr. 70 intraperitoneal infiziert (4. Fiebertag). Von diesen erhielt Nr. 77 nach 2 Tagen, Nr. 78 nach 5 Tagen und Nr. 80 nach 7 Tagen je 1 ccm normales Pferdeserum $^1/_{100}$ subkutan. Alle drei Tiere zeigten vom 9. bzw. 12. bis zum 19. bzw. 20. Tage eine deutliche Fieberkurve (bis 40,2 bzw. 40,6° C).

Einige Tage nach Abklingen des Fiebers (am. 15., 1e. bzw. 20. IV) erhielten die Meerschweinchen 0,4 ccm normales Pferdesrum intravenös. Alle 3 Tiere gingen in 4 Minuten unter typischem anaphylaktischen Schock ein.

Es hatte also weder die Sensibilisierung im Fieberstadium noch n der Inkubationszeit eine Aufhebung der anaphylaktogenen Wirkung des Pferdeserums hervorgerufen.

In letzter Zeit habe ich nun noch die Versuche wiederholt und weiter ergänzt. Es wurde zunächst noch die Schockauslösung während des Fiebers geprüft.

Versuchsreihe 3:

Drei Meerschweinchen (827 — 829) erhielten am 8. 1. 30, je 1,0 ccm einer 1:15 verdünnten Gehirnemulsion des fleckfieberkranken Meerschweinchens 337 subkutan. Dann wurde injiziert
dem Mee 827 am 1. 2. (3. Fiebertag) 0,4 ccm norm. Pf. S. ip. Erfolg: tot 4'.
dem Mee 828 am 1. 2. (3. Fiebertag) 0,1 ccm norm. Pf. S. ip. Erfolg: tot 5'
dem Mee 829 am 5. 2. (7. Fiebertag) 0,2 ccm norm. Pf. S. ip. Erfolg: tot 4'.

Alle Tiere gingen an typischem anaphylaktischen Schock ein.

Das bestehende Fieber hatte also keinen Einfluss gehabt.

Versuchsreihe 4:

Am 11. 1. 30. wurden 5 weitere Meerschweinchen (Nr. 334 — 338) wie oben mit Fleckfiebervirus infiziert. Als diese Tiere am 20. 1. noch fieberten (40,2 — 40,4° C), erhielten sie alle je 1,0 ccm normales Pferdeserum $^1/_{100}$ intraperitoneal injiziert.

Mee 334 war am 5. Fiebertage und fieberte weitere 5 Tage
„ 335 „ „ 3. „ „ „ „ 3 „
„ 336 „ „ 3. „ „ „ „ 4 „.
„ 337 (zu anderen Zwecken gebraucht)

338 war am 2. Fiebertage und fieberte weitere 6 Tage. Am 8. Februar erhielten die 4 restierenden Meerschweinchen normales Pferdeserum intravenös injiziert und zwar
Mee 334 0,4 ccm norm. Pf. S. i. v. Erfolg: krank, erholt, sich

„ 335	0,2 „ „ „ „ „ „ „	tot $4^1/_2'$	alle Tiere starben im typischen anaphy — laktischen Schock (Befund: Lungenblähung).
„ 336	0,1 „ „ „ „ „ „ „	tot $3^1/_2'$	
„ 338	0,05 „ „ „ „ „ „ „	tot $5^1/_2'$	

Also auch bei einer im *Fieberstadium einer experimentellen Fleckfieberinfektion vorgenommenen Praeparierung mit Pferdeserum trat wie in den früheren Versuchen Sensibilisierung der Tiere ein.*

Zusammenfassend konnten wir also feststellen, dass die experimentelle Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen weder die Sensibilisierung noch den Eintritt des anaphylaktischen Schocks verhindert.

The use of specific antibody solutions in the treatment of lobar pneumonia and the significance of types of pneumococci.

William H. Park.

The results of the pneumonia investigations carried on in New York City indicate very clearly that the refinement of antipneumococcic serum does not destroy so far as we can detect any antibody. The refined antibodies have a great advantage over unrefined horse serum in that they do not produce serum sickness and in the convenience of giving a small dose. The type classifications of practically all the pneumococci occurring in cases of pneumonia is of great advantage in mang pays, but especially in being able to utilize and test the value of the different type specific antiserums.

In types I and II and in some of the newer classified types we feel certain that the use of antibody in treatment is of great advantage.

Aus Bakteriologischen Abteilung d. Prophylaktischen Institut zû Leningrad.

Eine Pneumokokkenepizootie der Meerechweinchen.

L. Poller.

Epizootische und Bakteriologische Beobachtungen bei einer durch Pneumokokken hervorgerufenen Meerschweinchenseuche.

Uber perorale Immunisierung.

Pfeiffer und Lubinski. (Breslau).

Wir haben uns ausschliesslich darauf beschränkt, im Blut der immunisierten Tiere diejenigen spezifischen Veränderungen zu suchen, die wir als Ausdruck der spezifischen Immunität anzusehen gewöhnt sind. Für diesen Zweck erscheint uns als besonders geeignet der Choleravibrio, weil von ihm bekannt ist, daß das Kaninchen auf die parenterale, d. h. in diesem Falle intravenöse Injektion allergeringster Mengen mit sehr starker Bildung von Antikörpern, und zwar insbesondere bakteriolytischer, reagiert. Ein derartig fein reagierende Organismus müsste in entsprechender Weise, auch auf die perorale Immunisierung ansprechen.

Über die von uns angewendete Technik sei kurz Folgendes gesagt:

Wir haben eine Gruppe unserer Versuchstiere nach 24 stündigem Hungern einer Sensibilisierung mit Galle, eine zweite Gruppe einer Sensibillisierung mit Natrium benzoicum, eine dritte Gruppe einer Sensibilisierung mit Saponin (dass für die peronale Verabfolgung von Insulin verwandt wird) unterzogen, während eine vierte gar kein Sensibilisierungsmittel erhielt. Diese Sensibilisierung wurde nach weiteren 24 Stunden Hungerns noch einmal wiederholt und 2 Stunden darauf den Tieren je 100 mg. bei 60° abgetöteter Choleravibrionen in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Die Einführung des Sensibilisierungsmittels wie auch des Antigens erfolgte durch Schlundsonde direkt in den Magen. Da wir trotz grösser Vorsicht bei der Einführung der Schlundsonde doch nicht sicher waren, daß nicht unter Umständen kleine Epithelverletzungen gesetzt würden, die bei der Empfindlichkeit des Kaninchens für Choleravibrionen bei parenteraler Einverleibung falsche Ergebnisse zeitigen könnten, haben wir ausserdem noch 2 Gruppen zu je zwei Kaninchen nach entsprechendem Hungernlassen ohne vorherige Sensibilisierung mit harter bezw. geweichter Semmel gefüttert, die die entsprechende Menge von Choleravibrionen enthielten. Die Immunisierung wurde in Abständen von 7 Tagen noch 2 mal wiederholt, und 10 Tage nach der letzten Immunisierung Blut entnommen zur Anstellung der serologischen Untersuchung. Als Kontrolle für die Wirksamkeit des von uns verwendeten Cholerastammes erhielt ein Kaninchen $^1/_{50}$ Normalöse = $^1/_{25}$ Milligramm von der gleichen Choleraaufschwemmung ein einziges Mal intravenös.

Die Prüfung der Sera auf Gehalt an bakteriolytischem Antikörpern erfolgte nach der Pfeiffer'schen Technik an Meerschweinchen von ca. 200 gr. Gewicht. mit einem vibrio El—torstamm, dessen Virulenz $^1/_{10}$ Normalöse betrug. Die Auswertung der Sera zeigte bei den Tieren, die das Antigen mit der Schlundsonde erhalten hatten, folgende Ergebnisse. Die Vorbehandlung mit Saponin war ohne Wirkung, die Vorbehandlung mit Natrium benzoicum zeitigte ein Serum, dessen Wirksamkeitsgrenze zwischen 0,04 und 0,02 g. lag. Bessere Werte ergab die Vorbehandlung mit Galle, hier waren Sera mit einem wirksamen Titer von 0,005 zu erzielen. Aber auch die Verfütterung

ohne jegliche Sensibilisierung ergab Resultate, die der Gallesensibilisierung gleichwertig waren. Die Tiere, die das Antigen durch Verfütterung in Semmel erhalten hatten, zeigten z. T. überhaupt keine spezifischen Veränderungen des Serums, z. T. sehr geringe. Demgegenüber erwies das intravenös vorbehandelte Kontrolltier die Eignung des Stammes als Antigen in völlig ausreichendem Maße; das so gewonnene Serum hatte einen bakteriolytischen Titer von 0,0005, d. h. diese Menge Serum reichte aus, um ein Meerschweinchen gegen die 10 fach tödliche Dosis von Choleravibrionen zu schützen.

Aus diesen Versuchen ergab sich für uns Folgendes:

Soweit durch perorale Immunisierung mit der geschilderten Technik überhaupt eine Bildung von bakteriolytischen Antikörpern erzielt werden konnte, ist diese als sehr gering zu bezeichnen, besonders wenn man die sehr grossen Mengen des einverleibten Antigens (300 mg) berücksichtigt.

Aus den Versuchen mit der Semmelverfütterung scheint uns weiter hervorzugehen, dass die erzielten Erfolge wohl nicht auf eine Resorption des Antigens durch die unverletzte Darmschle imhaut zurückzuführen sind, die Annahme liegt nahe, daß irgendwelche kleine Verletzungen der Schleimhaut bei der Immunisierung mittels Schlundsonde die Ursache der Antikörperbildung abgegeben haben. Wir haben daher einen Teil der Versuche noch einmal wiederholt, indem wir statt der Applikation mit der Schlundsonde Sensibilisierungsmittel und Antigen mit der Pipette verfüttert haben.

Mit der Pipettentechnik haben wir je zwei Tiere mit Natrium benzoicum und mit Galle sensibilisiert, eine weitere Gruppe erhielt abgetötete Choleravibrionen ohne Sensibilisierungsmittel, endlich eine vierte Gruppe—lebende Choleravibrionen ohne Sensibilisierungsmittel.

Das Ergebnis dieser Versuchsanordnung bewies die Richtigkeit unserer Vermutung, daß nämlich die Antigenwirkung wahrscheinlich auf kleinste Verletzungen bei der Immunisierung zurückzuführen ist.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so müssen wir sagen, daß die perorale Einverleibung von abgetöteten Choleravibrionen beim Kaninchen keine baktericiden Antikörper im Serum zu bilden vermag, auch nicht nach Sensibilisierung der Darmschleimhaut. Daß dies durch lebende Vibrionen erreicht werden kann, ist für die Praxis belanglos, da eine Immunisierung mit lebenden Choleravibrionen für den Menschen natürlich nie in Frage kommt. Da wir gewohnt und berechtigt sind, die Bildung der baktericiden Antikörper im Serum als Ausdruck einer vorhandenen Immunität anzusehen, so müssen wir sagen, daß mit der peroralen Immunisierung ein Erfolg nicht erzielt werden konnte. Es bleibt allerdings immerhin die Möglichkeit, daß vielleicht ein gewisser Schutz gegen die Krankheit durch eine lokale Immunisierung der Darmschleimhaut geschaffen wird; jedoch sind hierfür experimentelle Beweise noch nicht erbracht. Bis dies der Fall ist, fehlt die Berechtigung an die Stelle des erprobten Verfahrens der subcutanen Injektion die perorale Immunisierung zu setzen.

Institut des Maladies Infectieuses Metchnikov. Moscou.

Dissociation microbienne du Bacille dysentérique Shiga-Kruse.

E. Truchina et E. Korolewa.

Au moyen de plusieurs repiquages successifs sur gélose et en bouillon Hottinger ($p_H = 7,4$) nous avons réussi à obtenir la dissociation du B. dysentérique *Shiga-Kruse*. 5 souches typiques et une atypique ont été prises. D'après notre technique des souches primaires on obtient trois types de colonies: S (smooth), R (rough) et encore une troisième que nous venons de nommer RP — plissées, rudes, denses et humides. Ce dernier type d'après ses propriétés sérologiques et biochimiques s'est montré proche du *B. paratyphi B. Schottmülleri*, c'est pourquoi le nom RP (Rough-paratyphi) lui est attribué. Comme contraste de la souche primaire ces batonnets possèdent des cils vibratiles.

Au point de vue de la fixité des caractères obtenus, ces souches sont stables: 3 les ont gardées pendant un an, la 4-me — trois mois.

Aus d. Labor. d. Krankenhaus. „Botkin" zu Leningrad.

Zur Frage über das Wesen der „H" und „O" Agglutinogene.

M. Fischer und R. Hochberg.

Bei dauernder und wiederholter Extrahierung mit Wasser der Agarkulturen der Mikroben *prot.* X_{19} und *Bac. typhi abdominalis* lässt sich insgesamt die agglutinogene Substanz extrahieren. Bei der Fällung solcher Extrakte mit Puffergemischen von Mac-Ilwen sind zwei Fällungsoptima festgestellt. Bei dem einen Optimum bei einem grösseren (H^-) geschieht die Fällung in Gestalt eines lockeren Wölkchens, bei dem anderen bei geringerem (H^+) — in Gestalt eines körnigen Niederschlags.

Beide diese Sedimente erscheinen in Koagulations-und Antigensschicht als entsprechende „H" und „O" Agglutinogene.

Hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung sind beide agglutinogene Substanzen gänzlich identisch. Sie geben alle Farbenreaktionen auf Eiweiss, enthalten keinen Schwefel, keine Nucleinsäure und keine reduzierende Substanzen. Der quantitative Atomgehalt von C, H, N, S und P ist bei beiden identisch. Der Unterschied besteht zwischen ihnen nur im Verhalten zum Aussalzen mit Schwefelammonium.

Die Proteinnatur der agglutinogenen Substanz der in Rede stehenden Mikroben, ihre chemische Zusammensetzung und hydrophoben Eigenschaften definieren sie, als ein „Bakterienglobulin".

Die „H" und „O" Agglutinogene erweisen sich als eine und dieselbe Substanz in verschiedenem kolloidalen Zustande.

Sera von Exanthematikuskranken präzipitieren vorzugsweise das „O" Agglutinogen.

Sera Ileotyphuskranker, die in verschiedenen Perioden der Erkrankung und bei Kranken von verschiedener Schwere entnommen sind, weisen ein verschiedenes Verhalten zu diesen zwei Formen der spezifischen agglutinogenen Substanz des typhösen Bazillus auf; die

einen Sera präzipitieren nur das „H“ Agglutinogen, die anderen nur das „O“ Agglutinogen.

Bacter. Institut zu Charkow.

Zur Frage über den Einfluss der Impfungen gegen Tollwut auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose der Meerschweinchen.

M. P. Glusman und **I. J. Goldenberg.**

Impfungen gegen Tollwut wurden bei Meerschweinchen vorgenommen, die mit einer solchen Dosis Tbc infiziert maren, welche einen langdauernden Verlauf des Prozesses gewehrleistete. In einer Gruppe wurden die Impfungen 16 Tage nach der Tuberkuloseinfektion begonnen in der sweiten nach 36 Tagen, und in der dritten Gruppe 66 Tage post infectionem. Bei einem Teil der Meerschweinchen wurde die Immunität gegen Tollwut geprüft, bei einigen, an Tuberkulose zugrunde gegangenen Meerschweinchen wurde das Gehirn auf Vorhandensein des *Virus* fixe untersucht.

Die Versuche lassen uns nachstehende Schlüsse formulieren:

1) Impfungen gegen Tollwut verschlimmern den Verlauf der experimentellen Tuberkulose bei Meerschweinchen keineswegs.

2) Immunität gegen Tollwut entwickelt sich bei tuberkulösen Meerschweinchen in üblicher Weise.

3) In Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei zahlreichen Impfungen, die in der 40 jährigen Periode des Bestehens der Pasteur-Methode durchgeführt worden sind, müssen wir die Tuberkulose für keine besondere Kontraindikation zur Anstellung von Impfungen gegen Tollwut anerkennen.

4) Im Gehirn geimpfter Tiere kann *Virus* mit gewöhnlichen Eigenschaften oder *Virus* in einer modifizierten Form nachgewiesen werden; in letzterem Falle ist zu seinem Nachweise die Verimpfung auf mehrerer Tiere und eine langdauernde Beobachtung derselben erforderlich.

Aus d. Bacter. Inst. zu Kiew.

Modifikation der Pflanzentier-Nährböden.

P. G. Scheremett.

Aufbauend auf dem Gaehtgenschen Prinzip haben wir zur Hottingerscher Stammlosung und zur Martinbouillon Kartoffelwasser zugesetzt.

Die auf solche Weise hergestellten Nährmedien sind zur Züchtung der grossen Mehrzahl unserer Museumstämme durchaus geeignet, wobei gutes Wachstum erzielt wird und die biologischen Eigenschaften unverändert bleiben. Auch können diese Nährmedien mit gutem Erfolge mehrere Spezialnährböden (Sabouraud u. a.) ersetzen.

In praktischer Hinsicht eignen sich diese Nährböden auch zur Bereitung von Impfstoffen der Coli—typhusgruppe. Das Wachstum dabei ist ein üppiges.

Über die dissoziation des B. Danysz.

B. P. Ebert und L. H. Peretz.

Um einige Voraussetzungen, die wir in unserer Arbeit „*Zur Frage des Bakteriophagen des Baz. Gärtner und B. Danysz*“ (Zblt. f. Bakteriol. 1 Abt., Bd. 115, 1922) ausgesprochen haben, experimentell zu begründen und anderseits im Wunsche Kulturen zu erhalten, die für praktische Ziele am geeignetsten erscheinen, haben wir versucht den *B. Danysz* zu dissoziieren.

Es ist uns gelungen ihn in zwei Varianten zu spalten: in eine für weisse Mäuse virulente Variante „*V*“ und eine avirulente, oder besser gesagt, schwach virulente Variante „*A*“.

Die form „*V*“ bildet auf Agar runde, flache, zarte, trockene Kolonien mit glatten Rändern. Bei mikroskopischer Untersuchung erscheinen die Ränder schwach gewellt, die Kolonien zeigen leichte Körnelung. Die Kolonien der Form „*A*“ sind undurchsichtige, convexe, saftige, schleimige, runde — selten festonierte — Gebilde. Nach einigen Tagen bildet sich eine Einteilung, welche weiterhin immer tiefer wird, so, dass die Kolonie schliesslich ein scharfausgeprägtes wallartiges Gebilde darstellt. Mikroskopisch ist eine radiale Strichanordnung bemerkbar, die sich stellenweise in Sektoren gruppiert, welche die Konturen der Kolonie verändern. Bei weiterem Wachstum werden die Kolonien durchsichtig und sehr zart und formen konzentrische Kreise, welche der Peripherie zu immer zarter und zarter werden.

Die Kultur „*V*“ trübt gleichmässig die Bouillon, „*A*“ giebt einen Niederschlag. „*V*“ sind gut bewegliche Stäbchen, „*A*“ dagegen sind kurz und oft von Kokken nicht zu unterscheiden. Vom Standpunkt der biochemischen Aktivität ist fast kein Unterschied zu verzeichnen. Die Agglutinationsfähigkeit ist bei „*V*“ und bei „*A*“ scharf nur mit autogenen Sera ausgeprägt. Die erhaltenen Rassen zu den Typen „*S*“ und „*R*“ (nach Hadley) hin zuzurechnen, ist nicht gelungen.

Die Virulenz der gewonnenen Kulturen für weisse Mäuse ist verschieden. Die Virulenz von „*V*“ ist sehr dauerhaft und beständig. Bei einer Aufbewahrung in Verlaufe von 7 Monaten, in äusserst ungünstigen Verhältnissen, bei welcher der mütterliche Urstamm vollkommen avirulent wurde, hat sie sich nicht verringert. In dieser Hinsicht hat unsere Arbeit auch praktisches Interesse. Sie hat uns einen Stamm zur Verfügung gestellt, der vollkommen zur Vertilgung von Mäusen tauglich ist, und giebt uns die Hoffnung, in der nächsten Zeit einen Stamm zu erhalten, welcher zum Zweck der praktischen Rattenvertilgung geeignet sein wird.

Beiläufig von uns gestellte Versuche mit dem Nährboden von Mereshkowski (10% Eiweissdekokt) brachten uns zu Schluss, dass der Grund der besonders dauerhaften Virulenz des *B. Danysz* in diesem Medium in dem Umstand liegt, dass die Form „*A*“ sich auf ihm gar nicht oder in minimaler Weise entwickelt.

Beide Formen, wie „*V*“ so auch „*A*“ sind lysosensibel. Dabei ist es leichter die Anwesenheit des Bakteriophagen bei der Kvltur „*V*“ zu beweisen und äussert er sich hier stärker wie bei der Kultur „*A*“. Diese spricht zu Gunsten, des von uns in der früheren Arbeit ausgesagten Gedanken über den Zusammenhang zwischen dem Bakteriophagengehalt der Kulturen und ihrer Virulenz.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
имени ПАСТЕРА
ЛЕНИНГРАДСКОГО ОБЛЗДРАВОТДЕЛА

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

А. М. Безредка, О. О. Гартоха, Акад. Д. К. Заболотного, П. В. Лебединского, Я. Ю. Либермана, П. П. Маслаковца и Акад. Г. А. Надсона

ТОМ X 1930 ВЫП. 2—3

ЛЕНИНГРАД

Цена 3 руб.

ИЗДАНИЕ
Бактериологического Института имени ПАСТЕРА
Ленинградского Облздравотдела